

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

**DUDAK YERLEŞİMLİ KERATİNOSİTİK TÜMÖRLERDE DERMOSKOPİK
BULGULAR: AKTİNİK KEİLİT, İNTRAEPİDERMAL KARSİNOM VE SKUAMUZ
HÜCRELİ KARSİNOM DERMOSKOPİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatmagül Gülbaşaran

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mustafa Turhan Şahin

Manisa, 2017

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

**DUDAK YERLEŞİMLİ KERATİNOSİTİK TÜMÖRLERDE DERMOSKOPİK
BULGULAR: AKTİNİK KEİLİT, İNTRAEPİDERMAL KARSİNOM VE SKUAMUZ
HÜCRELİ KARSİNOM DERMOSKOPİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatmagül Gülbaşaran

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mustafa Turhan Şahin

Manisa, 2017

ÖNSÖZ

Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen, değerli bilgi ve tecrübelerini bana aktaran tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa Turhan Şahin' e ve dört yıllık uzmanlık eğitimi sürem boyunca, mesleki ve akademik bilgi ve deneyimlerini her zaman ve iyi sosyal iletişimler içerisinde benimle paylaşarak başarılı bir Deri ve Zührevi Hastalıkları uzman hekimi olmam için emek veren anabilim dalımız diğer tüm öğretim üyeleri ; Prof. Dr. Serap Öztürkcan, Prof. Dr. Kamer Gündüz, Prof. Dr. Işıl İnandır, Prof. Dr. Aylin Türel Ermertcan, Doç. Dr. Cemal Bilaç ve Doç. Dr. Gülsüm Gençdoğan' a içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca tezimin gerçekleştirilmesinde büyük katkısı olan fakültemiz Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi, değerli hocam, Prof. Dr. Peyker Temiz' e , değerli yardımlarını sunan fakültemiz Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Erhan Eser' e, ve yardımları için çalışkan intern doktorlarımız; Gülcan Neşem Karabaş, Hüseyin Semih Kartal, Meltem Karadayı, Osman Tiriç, Emre Sevinç, Mustafa Oğuz Altuğ, Gökçe Çiçek Ayvaz, Emrecan Karataş, Tuğçe Koç ve Özlem Kurkal'a teşekkür ediyorum.

Hem asistanlık hem tez sürecim boyunca, birlikte büyük bir uyum, keyif ve arkadaşlıkla çalışma fırsatı bulduğum değerli asistan arkadaşlarıma; ve Deri ve Zührevi Hastalıkları uzman hekimi olduğum bu zamana kadar geçirdiğim uzun eğitim hayatım süresince en büyük destekçim olan aileme, ve akademik hayatımla ilgili desteği, sabrı ve tüm sevgisi için değerli eşime sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu tez Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Birimi' nin proje katkısıyla gerçekleştirilmiştir.

Fatmagül Gülbaşaran

Eylül 2017

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Dudak Anatomi ve Histolojisi	3
2.2. Aktinik Keilit.....	4
2.3. Skuamöz Hücreli Karsinoma	8
2.4. Dermoskopi	12
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1 Çalışma Grubu	27
3.2 Gereç ve Cihazlar	28
IV. BULGULAR	30
V. TARTIŞMA.....	45
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	50
VII. ÖZET	52
VIII. İNGİLİZCE ÖZET.....	55
IX. EKLER	58
Ek 1; Etik kurul onayı	58
Ek 2, Hasta bilgilendirilmiş gönüllü onam formu.....	60
Ek 3; Çalışma uygulama formu	63
X. KAYNAKLAR	64

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Fitzpatrick Deri Tipleri Skalası.....	27
Tablo 2. Aktinik keilit ve skuamöz hücreli karsinom vakalarında yaş.....	30
Tablo 3. Aktinik keilit ve skuamöz hücreli karsinom vakalarında cinsiyet.....	30
Tablo 4. Aktinik keilit ve skuamöz hücreli karsinom vakalarında boy, vücut ağırlığı ve VKİ (vücut kitle indeksi)	30
Tablo 5. Aktinik keilit ve skuamöz hücreli karsinom hasta tıbbi bilgileri.....	31
Tablo 6. Aktinik keilit ve skuamöz hücreli karsinom klinik bulgular.....	32
Tablo 7. Aktinik keilit ve labial skuamöz hücreli karsinomda vermilyon ile devamlılık gösteren komşu foliküler deri dermoskopik bulguları	42
Tablo 8. Aktinik keilit ve skuamöz hücreli karsinom dudak dermoskopik bulguları	43
Tablo 9 : Benati ve ark. 2016, Dudak skuamöz hücreli karsinom damar yapıları.....	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Fotoğraf kayıtlı Dermoskop (Temsili)	28
Şekil 2. Dermoskopik Muayene (temsili).....	29
Şekil 3a: Aktinik Keilit Klinik Fotoğraf	33
Şekil 3b: Aktinik Keilit Dermoskopik Fotoğrafı (Patern2)	33
Şekil 4: Aktinik Keilit Klinik ve Dermoskopik Fotoğrafı	34
Şekil 5: Aktinik Keilit Klinik ve Dermoskopik Fotoğrafı	35
Şekil 6: Aktinik Keilit Dermoskopik Fotoğrafı	36
Şekil 7: Aktinik Keilit Dermoskopik Fotoğrafı	37
Şekil 8: Aktinik Keilit Dermoskopik Fotoğrafı (Patern1)	38
Şekil 9: Aktinik Keilit Dermoskopik Fotoğrafı	39
Şekil 10: Aktinik Keilit Dermoskopik Fotoğrafı	39
Şekil 11a: Aktinik Keilit Dermoskopik Fotoğrafı	40
Şekil 11b: Mıknatıs ve demir tozu; manyetik dalgalar	40
Şekil 12a: Labial skuamöz hücreli karsinom kliniği.....	41
Şekil 12b: Labial skuamöz hücreli karsinom dermoskopisi (DermLite DL4 3gen)	41

I. GİRİŞ

Dermoskopi, pigmente deri lezyonlarının incelenmesi için öncelikle kullanılan non-invaziv, in vivo bir tekniktir; bununla birlikte, gözlemcilere de/hipopigmente lezyonları da değerlendirmede yardımcı olabilir.

Benign ve malign lezyonlarda dermoskopik özellikler belirlenmesinin ardından deri lezyonlarının in vivo tanıda dermoskopinin önemi giderek artmaktadır[1,2].

Dermoskopi eğitimi görmüş klinisyenler için, bu prosedürün klinik muayene için eklenmesi deri kanserinin in vivo tanı doğruluğunu artırır ve gereksiz biyopsi sayısını azaltır [3] .

Dermoskopi, pigmente ve pigmentsiz deri lezyonlarının değerlendirilmesine ve biyopside deri kanserinin ekarte edilip edilmeyeceği konusunda karar verme sürecine yardımcı olur. Dermoskopik muayene, artmış melanom riski taşıyan çok sayıda nevus bulunan hastalar için özellikle yararlıdır. Bu hastalarda, nevuslarının dermoskopik muayene, çıplak göz ön seçimiyle bulunmayan şüpheli lezyonların saptanmasına yardımcı olur [4].

Buna ek olarak, dermoskopinin, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklar, saç ve tırnak hastalıkları gibi diğer dermatozların değerlendirilmesinde yararlı bir araç olduğu gösterilmiştir.

Mukozal yüzeylerin incelenmesi, zaman kısıtlamaları ve lojistik engellerden ötürü, tüm vücut deri muayenesi sırasında nadiren yapılır [5]. Buna ek olarak, bu alanlardaki tümörler ilk bakışta belirgin olmayabilir [6]. Dermoskopi, geçiş bölgelerinde bulunan lezyonların normal deriden mukozaya, örneğin göz kapakları, dudaklar, genital bölge ve anal bölgeler gibi dil dorsal yüzeyinde lezyonların incelenmesi için özellikle yararlı olabilir.

En sık görülen premalign dudak lezyonu olan aktinik keilit (AK), kronik güneş ışınları nedenli oluşan, dudak vermilyonunu etkileyen inflamatuvar bir tablodur. AK, potansiyel malign bir hastalıktır ve dudak skuamoz hücreli karsinomasına (SHK) dönüşebilir. AK tanısı önemlidir; çünkü ilk klinik bulgular hafif ve belirsiz olup epitel ve bağ dokularındaki hasarın boyutunu her zaman yansıtmayabilir. Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (SHK) genel olarak, bazal hücreli karsinomadan sonra en sık

görülen ikinci kutanöz malignansidir. Daha sıklıkla yaşlı,ve açık deri tipli kişilerde görülürler. Özellikle, dudak SHK, tüm oral karsinomların % 20'sini temsil eder; dudak, en yüksek riskli anatomik bölgelerden biridir. Dudak skuamöz hücreli karsinomların (SHK) ve aktinik keilitin (AK) dermoskopik özellikleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Anatomik ve histolojik özellikleri normal deriden farklı olduğu için, dudakta lezyonların dermoskopik bulgularının belirlenmesi önem arz etmektedir (7).

Bu çalışmada amacımız, labial SHK ile birlikte, AK'in dermoskopik bulgularını ve keratinositik labial tümörlü bu hastaların klinik ve demografik özelliklerini tanımlamaktır.



II. GENEL BİLGİLER

2.1. Dudak Anatomi ve Histolojisi

Dudaklar, oral kavitenin ön sınırını oluştururlar ve sfinkter benzeri etki ile çiğnemeye, yutmaya ve konuşmaya yardımcı olurlar (8). Transvers uzunluk üst dudakta 8 cm, alt dudakta yaklaşık 7.5 cm'dir. Orbikülaris oris kası, oral açıklığı çevreleyen, dudak boyunca uzanan bir sfinkter olup dudak hareketleri ile ilgilidir. Dudağın duysal ve motor innervasyonları ayrı yapıdır. 7. kraniyal sinir (fasyal sinir), dudağın motor innervasyonunun kaynağıdır. Trigeminal sinirin maksiller dalının (V2) infraorbital dalı, üst dudak deri ve mukozasının ana duysal innervasyonunu alır. Oral komissür yine trigeminal sinirin (V3) mandibular dalının bukkal dalı ile sağlanır. Alt dudak derisi ve muköz membranlarının duysal innervasyonu ise mandibular sinirin mental dalı ile sağlanır. Üst dudak kasları fasial sinirin bukkal dalı ile alt dudak kasları marjinal mandibular dalı ile inerve olur (8,9,10). Dudaklara olan ana kan akımı, süperior ve inferior labial arterlerden sağlanır. Damarlar oral komissür lateralinde fasial arterden kaynaklanırlar. Venöz dolaşım arterlerle birlikte seyreden ve anterior fasial vene dökülen venler ile alınır (8).

Dudak lenfatikleri vermilyon sınırından ince bir kapiller ağ olarak başlar ve toplayıcı dalları meydana getirirler. Üst dudak ve komissürdeki kanallar ipsilateral preauriküler, infraparotid, submandibular ve submental lenf düğümlerine drene olur. Orta frontonazal prosesin embriyolojik birleşim planının nörovasküler ve lenfatik bağlantıları ayırması nedeniyle drenaj her iki bölgede de unilateraldir. Alt dudak uzantılarının orta hatta birleşmesi nedeniyle, orta hatta çaprazlayarak %22 vakada mental foramene de girerler. Lenfatik yayılımında ikinci istasyon üst derin juguler lenf nodlarıdır (II. Seviye) veya bazen orta derin juguler nodlardır (III. Seviye) (8).

Dudaklar, 3 bölgeye ayrılır; dış alandaki deri, vermilyon bölgesi ve muköz membran. Dış alanı; kıl folikülleri, ektrin glandlar ve sebace glandları içeren duysal sinirlerden zengin deri ile kaplıdır. İç yüzeyleri oral mukoza ile kaplıdır ve oral kavite duvarının bir bölümünü oluştururlar. Dış bölge ve mukoza arasında orbikülaris oris kası, labial damarlar, sinirler ve çok sayıda minör tükrük bezi içeren yağ dokusu vardır. Deri ve oral mukoza arasındaki bağlantı vermilyon sınırı olarak bilinir, derinin keratinize çok katlı skuamöz epitelinin oral kavitenin mukozasına dönüştüğü yerdir. Oral komissürler üst ve alt vermilyonun birleştiği köşelerdir. Vermilyon sınırın skuamöz epiteli incedir ve stratum lucidum iyi gelişmişken stratum korneum yüz derisi

ile karşılaştırıldığında çok incedir. Yüzeye yakın uzun, çok sayıda bağ doku papilları vardır. İnce epitel boyunca uzanan zengin kapiller ağ , dudaklara kırmızı rengini verir. Geçiş zonunda, kıllar veya ter duktusları yoktur ve sebace glandlar az sayıdadır. Dudağın müköz membranı non-keratinize çok katlı yassı epitel ile çevrilidir ve müköz membran çok sayıda farklı büyüklüklerde mikst glandlar içerir.

Deri gibi, vermilyon sınır da fiziksel ve kimyasal ajanlarla sık karşılaşır. Bu yüzden aktinik keratoz ve solar elastoz gibi deride izlenen patolojiler vermilyon sınırda da görülebilir (11).

2.2. Aktinik Keilit

2.2.1. Genel Bilgiler

Kronik aktinik keilit, alt dudak vermilyonunda sık olarak gözlenen premalign bir hastalıktır. Güneş ışığına uzun süre veya aşırı maruziyet sonucu gelişir. Genelde güneş yanığına kolay eğilim gösteren açık tenli insanlarla sınırlı bir problemidir (12,13).

Açık hava uğraşları, meslekler bu problemle açık olarak ilişkilidir. Bu nedenle çiftçi dudağı, gemici, balıkçı dudağı şeklinde de isimlendirilmektedir (9,12,14). Kronik güneş ışığı maruziyeti olan ve immunitesi baskılanmış özellikle transplant alıcısı bir kişide alt dudak vermilyonunda kanser gelişme riski artmıştır (15,16).

Güneş ışığı en önemli etyolojik faktör olmasına rağmen sigara kullanımı ve dudağın çeşitli irritasyon formlarının da premalign ve malign lezyonların gelişiminde önemli sekonder etkileri vardır (17,18).

Aktinik keilit derinin aktinik keratozuna patolojik fizyolojik ve biyolojik açıdan benzerdir (12). Ultraviyole ışınla skuamöz hücreli deri karsinomuna predspozan olabilen aktinik keratozda olduğu gibi p53 tümör supresör gen mutasyonuna yol açabilir. Telomeraz gen mutasyonları lezyon gelişimine katkı sağlayan bir diğer öncül olaylardandır ve bu durum apoptozda gecikme ve hücrelerde ölümsüzlük ile sonuçlanır (12). UVB'nin karsinogen etkisi, DNA'da pirimidin dimerleri oluşturmaya nedeniyedir (19).

2.2.2. Klinik özellikler

Aktinik keilit 45 yaş üstünde ve erkek cinsiyette daha sık ortaya çıkar (9,14). Solar kelimesi daha özel ve dar bir anlama gelir çünkü aktinik kelimesi farklı ışınlar anlamına gelirken; solar kelimesi güneş kaynaklı anlamındadır. UVB(290-320nm) en fazla karsinojendir ve UVA(320-400nm)'nın, UVB'nin zarar verici etkisini arttırdığı gösterilmiştir (40). Aktinik keratozlar genellikle açık deri tipli insanlarda güneş gören deri alanlarında birden fazla lezyon şeklinde ortaya çıkar. Uzun yıllar aşırı güneş maruziyeti ve güneşten yetersiz korunma önemli predispozan faktörlerdir. Aktinik keratoz sıklıkla yüz, el dorsumu ve erkeklerde skalpte saçsız alanda gözlenir. Genellikle boyutları 1 cm'den daha azdır. Eritematöz ve çoğunlukla skuamlıdır. Bazı aktinik keratozlar pigmentli ve çevresel yayılımlıdır, klinik olarak lentigo malignadan ayırıcı tanısı güç olabilir. Bazıları yoğun merkezi hiperkeratoz ile kutanöz horn şeklinde klinik prezentasyon gösterebilir. Sıklıkla alt dudakta ve vermilyon bordurunda oluşan aktinik keratoz eşdeğeri lezyon solar keilit (aktinik keilit) olarak adlandırılır. Aktinik keilitte yüzeysel ya da derin erozyonlar ve hiperkeratotik sahalar izlenebilir (20). Lezyonlar genellikle alt dudakta yerleşirler. Akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut formu her yaşta, akut güneş hasarı ardından, genellikle yaz dönemlerinde alt dudakta oluşur ve genellikle yüz derisini de etkiler. Akut yüzeysel inflamasyon, ödem, kızarıklık, ciddi olgularda vezikül, bül oluşumu, konjesyon gözlenebilir. Çoğunluğu birkaç gün veya hafta içinde kendiliğinden iyileşir (9,14).

Kronik vakaların akut ataklarla ilişkisi net değildir. Ama hafif akut atakların sıklığı dolayısıyla kronik formlu aktinik keilit olgularının bu deneyimi geçirmiş olmaları kuvvetle muhtemeldir. Kronik aktinik keilit her dönem mevcuttur, inatçı kuruluk ve skuamlanma görülür (9,14). Yavaş gelişir ve sıklıkla asemptomatiktir. En erken ortaya bulgular düzgün yüzeysel ve lekeli alanlar ile karakterize alt dudak vermilyonunun atrofisi ve bozukluğudur. Lezyon ilerledikçe pürüzlü skuamlı alanlar vermilyonda meydana gelir. Kalınlaşan ve özellikle dudağın ıslak çizgisine doğru uzanım gösteren lezyonlar lökoplaki lezyonları benzeri görülebilirler. Hasta kabuk ve skuamın kaldırıldıktan sonra birkaç gün içinde tekrarladığını belirtir (12,13).

Lezyon daha da ilerledikçe pek çok yerde multiple kronik fokal ülserasyonlar gelişebilir. Bu ülserasyonlar lezyonda skuamöz hücreli karsinomaya dönüşümü düşündürür (12).

2.2.3. Histopatolojik özellikler

Dudak vermilyonu ağız muköz membranı ve komşu foliküler deri arasında bağlantı bölgesi olmasına rağmen, kronik UV maruziyetine yanıtı deridekine benzeyen epitelyal ve bağ doku değişiklikleri şeklindedir (21,22). Aktinik keilit derinin aktinik keratozuna klinik olduğu gibi histopatolojik bulgular açısından da yakınlık göstermektedir (9,23).

Histopatolojik olarak sıklıkla atrofik ve stratifiye skuamöz epitel gözlenir. Çoğunlukla artmış keratin görülür. Ortokeratinizasyon ve parakeratinizasyon alanları hafif bir birikimden, yüzeyi yoğun bir şekilde kaplayan birikimlere kadar değişen derecelerde olabilir. Epitelyal displazi derecesi değişkendir. Displastik epitelin altında çoğunlukla kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenir. Epitel altındaki bağ dokuda amorf, aselüler, bazofilik değişiklikler gözlenir ve elastik lifler ve kollajende UV ışık ile tetiklenen bu durum “solar (aktinik) elastoz” olarak adlandırılır ve aktinik keilit için en belirgin özelliştir (12,18,24). Submukozada telenjektatik damarlar da gözlenebilir (13,24).

Aktinik keilit skuamöz hücreli karsinomaya dönüşebilir. Bununla birlikte skuamöz hücreli karsinoma ilerleyiş insidansını belirlemek zordur. Aktinik keratozlu hastaların %20’ sinde lezyonların bir veya birkaçından skuamöz hücreli karsinoma gelişebileceği raporlanmıştır. Aktinik keilitten skuamöz hücreli karsinoma gelişimi iyi bilindiği halde insidansını belirlemek zordur. Medikal merkezlerde aktinik keilit vakalarının %6 ila %10’undan skuamöz hücreli karsinoma geliştiği bildirilmiştir. Dudaktaki solar değişikliklerin karsinoma ilerlemesi için 20-30 senelik bir dönem olduğu tahmin edilmektedir. Skuamöz hücreli karsinoma genellikle iyi diferansiyedir, sıklıkla 60 yaş sonrasında oluşur ve oluşan karsinom tipik olarak yavaş büyür ve sadece geç bir evrede metastaz yapar (12,18,20). Aktinik keratoz zemininde veya güneşten hasarlanmış deride gelişen skuamöz hücreli karsinomalar genellikle metastaz yapmaz. Metastazın insidansı farklı serilerde %0.5 - %3 arasında bildirilmektedir (20). Ancak dudakta vermilyon sınırında gelişen skuamöz hücreli karsinomaların %11’inde metastaz saptanmıştır (20,25). Multifokal premalign ve malign değişiklikler sıklıkla birlikte bulunur. Schmitt ve Folsom, solar keiliti olan 13

hastada yaptıkları histolojik çalışmada doku kesitlerini 1mm aralıklarla inceleyerek toplamda 42 ayrı displazi bölgesi ve 12 karsinoma alanı bulmuşlardır (26).

Benign olan aktinik keratozlar, nadir olarak biyolojik olarak malign olan skuamöz hücreli karsinoma dönüşebilme potansiyeline sahiptirler. Benign olmaları yanı sıra histopatolojik olarak sıklıkla kalabalıklaşma gösteren atipik keratinositler gözlenir. Bu özellikler sitolojik olarak invaziv skuamöz hücreli kanser sitolojik özellikleri ile aynıdır. Ayrıca hem klinik hem de histopatolojik açıdan prekanseröz ve kanseröz bu iki durum arasında net bir sınır söz konusu değildir. Lezyonlar uygun tedavi edilmelidir, aksi takdirde sıklıkla derin doku invazyonu ve daha nadir olarak uzak doku metastazı yapma riskleri bulunmaktadır. Bu nedenle bu lezyonların erken kötü huylu skuamöz hücreli karsinoma veya skuamöz hücreli karsinoma in situ olarak kabul edilmesi gerektiğini düşünenler vardır (27,28,29). Dudakta izlenen aktinik keilit te tüm bu özellikler bakımından aktinik keratoza benzer klinik ve biyolojik özellikler göstermesi nedeniyle prekürsör lezyon olarak kabul görmektedir (14).

Histopatolojik olarak altı tip aktinik keratoz mevcuttur; hipertrofik, atrofik, bowenoid, akantolitik, likenoid ve pigmente. Bu altı tip arasında geçişler ve tiplerin bir arada bulunması sıklıkla izlenir (20,30). Aktinik keilitlerde ise bu altı tip sınıflandırması literatür bilgilerinde kesin değildir. Bazı çalışmalar aktinik keilitleri de aktinik keratoza benzer şekilde hipertrofik, atrofik, akantolitik, ülser, likenoid, gibi gruplara ayırırken, aynı lezyon içinde değişen derecelerde tüm değişikliklerin bulunabilmesinden dolayı aktinik keilitin belirli ayırmalı bir sınıflandırması, ve altı tipi olmadığını savunan literatürler de mevcuttur (18, 31).

Solar keilitde daha yoğun olarak plazma hücrelerinden oluşan ve yine solar keilit ve aktinik keratozda yoğun likenoid tarzda hücre infiltrasyonları gözlenir. Üst dermis genellikle solar veya bazofilik dejenerasyon gösterdiği halde inflamasyonun kollajende rejenerasyona yol açabilmesi nedeniyle belirgin inflamatuvar reaksiyon olan alanlarda izlenmeyebilir (20). Solar keratozdan skuamöz hücreli karsinomaya transformasyona neden olan anahtar genetik değişiklik bilinmemektedir (20). P53 mutasyonları ve CDKN2A geni 9p21 delesyonu skuamöz hücreli karsinoma gelişiminde ilişkili olduğu bildirilmiştir (32).

Epigenetik veya genetik bir olayın malignite oluşumu için olması gerektiği öne sürülmüş ve aktinik keratozun skuamöz hücreli karsinomaya dönüşümünün inflamasyon tipi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (33,34).

2.2.4. Tedavi ve prognoz:

Aktinik keilit ile ilgili bulguların büyük kısmı irreversibledir, ama hastaların daha fazla hasar oluşmasını önlemek için güneşten koruyucu dudak kremleri kullanmaları önerilmelidir. İndure, ülsere veya lökoplaki alanları karsinomayı ekarte etmek için biyopsi ile örneklenmelidir (12,18,24). Bununla birlikte bu tip değişiklikler olmadan da nadir de olsa malign transformasyon gerçekleşebileceği akılda tutulmalıdır (18,24).

Malignite eşlik etmeyen vakalarda vermilyonektomi yöntemiyle alan kontrolü sağlanabilir ve yönemin avantajı dokunun yüzeysel invaziv karsinom alanlarının varlığını belirlemek açısından patolojik muayene için doku korunmasıdır (12).

Alternatif tedaviler CO₂ veya ErbiumYAG (Er:YAG) lazer ablasyonu, elektrolesikasyon, topikal 5-florourasil, topikal imiquimod, fotodinamik tedavi ve trikloroasetik asit ile soymadır (12). Farklı ajanlarla yapılan bir çalışmada paraaminobenzoik asit veya esterlerinin dudakta yüksek korunma meydana getirdiği saptanmıştır (35). Vakalarda malignite, nüks açısından uzun dönem takip gerekmektedir. Elbette skuamöz hücreli karsinoma mevcut ise, artık tutulan dudak evreye, diferansiyasyona ve patolojik prognoz bulgularına göre tedavi edilmelidir (12).

2.3. Skuamöz Hücreli Karsinoma

Oral kavitenin skuamöz hücreli karsinomalarının ortalama %25-%30'u dudakta görülür ve en sık ortalama %90 oranında alt dudaklar tutulur. Skuamöz hücreli karsinoma üst dudakta %2-7 oranında gözlenir. Yaşlı (ortalama 60-70 yaş) ve erkek bireylerde daha sık rastlanır. Klinik olarak lezyon vermilyon bordüründe gelişmiş ülser veya verrüköz eksofitik plak ya da tümör şeklindedir. Derinin skuamöz hücreli karsinomunda olduğu gibi dudakta da SHK ve AK'de kronik UVB maruziyeti patogeneizde en mühim faktördür (21,36). Deri tutulumu olan vakalarda lezyonun %50'sinden fazlası dudak vermilyonunda ise lezyon dudak kaynaklı kabul edilir (37). Neoplazilerin çoğu superfisyal ve erken evredeki tümörlerdir. Üst dudak yerleşimli olanlar daha hızlı gelişme eğilimindedirler (38).

2.3.1. Mikroskopik Özellikler

Skuamöz hücreli karsinom, keratinositlerin malign tümörüdür. Oral mukoza kaynaklı skuamöz hücreli karsinomalar ve deri skuamöz hücreli karsinom histopatolojisi epidermoid karsinom ile benzerlik gösterir. Çoğunluğu büyük miktarlarda keratin üretir ve iyi diferansiyedir (36,39). Epiteli displastik özellikler taşıyan ve çeşitli oranlarda mitotik aktivite gösteren infiltrate tabakalar ve adalar oluşturan değişik derecelerde diferansiyasyonlu skuamöz epitelden oluşur. Tümörün, neoplazinin küçük bir kısmını oluştursa bile, en az diferansiye elemana göre gradelenmesi gerektiği raporlanmıştır (11,40,41,42). Alt dudak karsinomları, sıklıkla orta veya iyi diferansiye tümörler olarak oluşur. Komşu dokularda çoğunlukla solar hasar bulguları olarak elastik liflerde kayıp, glandüler atrofi ve epitelyal displazi ve hiperkeratoz görülür.

Skuamöz hücreli karsinom için farklı yazarlar farklı dereceleme sistemleri geliştirmişlerdir (41). Frierson'ın alt dudak kanserleri için önerdiği dereceleme sistemine göre :

- Derece 1 : İnvaziv tümör adaları ve çevreleyen birkaç tabaka pleomorfizmsiz bazaloid hücreler mevcuttur, kalan kısım matür, iyi keratinize düzenli stratifikasyonlu skuamöz hücrelerden oluşmuştur.
- Derece 2 : Tümör adalarının %50'sinden azında atipik bazaloid hücrelerden oluşan birçok periferik tabaka mevcuttur. Adalar küçük, matür skuamöz hücreler ve keratin inci formasyonunu belirgin keratinizasyon vardır.
- Derece 3 : Tümör adalarının %50'sinden fazlasında tabakalar halinde pleomorfik bazaloid ve skuamöz hücreler vardır.
- Derece 4 : Belirgin nükleer atipi ve keratinizasyon varsa çok azdır. Hücreler yuvarlak, polihedral veya içi olup eozinofilikten şeffaf sitoplazmalıya kadar uzanım gösterir (38).

Deri skuamöz hücreli karsinomlarında farklılaşma keratinizasyon üzerine kurulmuştur ve bu tümörleri iyi diferansiye, orta derece diferansiye ve az diferansiye olarak gruplandırılır.

Bir başka histopatolojik sınıflandırmaya Broders sistemidir (40). İyi diferansiyasyon alanlarının oranına dayanır.

- Derece 1: % 75 ve üzerinde iyi farklılaşma
- Derece 2: % 50 ve üzerinde iyi farklılaşma

- Derece 3: %25- %50 iyi farklılaşma
- Derece 4: % 25'ten az iyi farklılaşma

2.3.2.Diğer Histopatolojik Varyantlar

Dudak karsinomlarının yerleşimleri nedeniyle, berrak hücreli skuamöz karsinoma, desmoplastik skuamöz karsinoma, psödoasküler skuamöz karsinoma, mukoepidermoid karsinoma gibi derinin skuamöz hücreli karsinom varyantları yanısıra bazal hücreli karsinoma gibi kutanöz malignansileri, rabdomyosarkom, malign fibröz histiyositom, leiomyosarkom gibi nadir tümörleri de içerebildiği literatürlerde belirtilmiştir (40,43-46).

2.3.3. Verrüköz Karsinoma (Ackerman's tumor)

Verrüköz karsinoma (Ackerman's tümör) çok yaygın değildir ve %75'i oral boşlukta meydana gelir. Ekzofitik, verrüköz görüntüde, yavaş büyüyen ve itici sınırlara sahip bir skuamöz hücreli karsinoma tipidir (36,42). En sık bukkal mukoza ve alt gingiva ve bunun yanı sıra dudakta da gözlenmektedir (36,47). Ağız yerleşimli olanlar genellikle yavaş büyürler ve metastaz riski çok düşüktür. Risk faktörleri kronik inflamasyon veya irritasyon, sigara içme ve HPV dir (42,47). İleri yaş ve erkek cinsiyette daha sık gözlenir. Sık nüks eder ancak metastaz yapması nadirdir. Hibrid (verrüköz-skuamöz) tümörlerde nüks ve metastaz olasılığı daha fazladır (36,40,42,47,48). Verrüköz karsinom belirgin keratinizasyon gösteren iyi diferansiye skuamöz epitelden köken alarak altındaki dokuya doğru derin invazyon gösterir. Skuamöz hücreli karsinomun infiltratif ama verrüköz karsinom endofitik büyüme gösterir. Atipi ve mitoz oldukça azdır. Cerrahi yapıldıktan sonra 5 yıllık hastalıksız sağ kalım %80-90 dır. Mortalite metastatik yayılımdan daha çok lokal invazyon sebebiyledir (42,48).

2.3.4. Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinoma

Yüksek dereceli, bazaloid ve skuamöz komponentlerden oluşan agresif bir skuamöz hücreli karsinoma alt grubudur. Oral kavitede seyrek görülür. Belirgin skuamöz diferansiyasyon sahaları kalın bazal membran ve periferik palizadlanma gösteren solid tümör adaları ile içiçe gözlenir. Bazaloid skuamöz hücreli karsinomu genel skuamöz hücreli karsinomadan ayıran özellikler, PAS ve Alcian Blue pozitif

küçük kistik boşluklar ve stromada hyalinizasyondur. Komedo tip nekroz genelde mevcuttur. Ayırıcı tanıda nöroendokrin karsinom, adenoid kistik karsinom ve adenoskuamöz karsinom düşünülmelidir. Hızlı büyürler ve, agresif, tanıda ileri evrede kötü prognozlu tümörlerdir (36,42).

2.3.5. Papiller Skuamöz Hücreli Karsinoma

Papiller skuamöz hücreli karsinoma ekzofitik, papiller gelişen ve iyi prognozlu skuamöz hücreli karsinoma türüdür (42). Papillalar neoplastik, immatür bazaloid hücreler veya pleomorfik hücreler ile döşeli ince fibrovasküler korlara sahiptir. Nekroz ve hemoraji odağı sıklıkla izlenir. Oral kavitede seyrek gözlenir. Ayırıcı tanıda skuamöz papillom, verrüköz karsinom ve ekzofitik skuamöz hücreli karsinoma düşünülmelidir (42).

2.3.6. İğsi Hücreli Karsinoma

İğsi hücreli karsinoma; in situ ve/veya invaziv skuamöz hücreli karsinom ve malign iğsi hücreli komponentten oluşan bifazik patolojidedir. (42). Dudakta nadir değildir ve ülser, polipoid, ekzofitik veya endofitik şekilde prezente olabilirler (36,49). İğsi hücreli komponent sıklıkla daha yoğun bulunur. Sarkoma benzeri komponent malign fibröz histiyositoma veya fibrosarkoma benzerdir. Tanı için iğsi hücreler ve skuamöz karsinoma in situ veya invaziv skuamöz hücreli karsinoma alanınının tanımlaması gerekir. skuamöz hücreli karsinoma komponenti belirgin değilse iğsi hücrelerde epitelyal diferansiyasyon varlığı aranmalıdır (36,42). Bulgular; immunohistokimyasal, elektron mikroskopik ve moleküler veriler eşliğinde sarkoma benzeri komponentin , epitelyal olan tümörün metaplastik değişimini gösterir (36). İmmunohistokimyasal keratin ve EMA ekspresyonu ve bazen de Vimentin, Desmin, SMA, Kas Spesifik Aktin en azından lokal olarak pozitifdir. Metastazlar tamamen karsinomatöz, mikst veya nadiren tamamiyle sarkoma benzeri olabilir. Prognoz skuamöz hücreli karsinoma benzeridir ve invazyon derinliğine bağlıdır (36,40,42).

2.3.7. Akantolitik Skuamöz hücreli karsinoma

Skuamöz hücreli karsinomun seyrek görülen bir histopatolojik varyantıdır. Dudaklarda da seyrek değildir. Derideki eşdeğerleri gibi akantolitik solar keratoz ile ilgilidir ve muhtemelen aktinik radyasyon ile tetiklenir. Histopatolojik olarak tümör adalarında akantolitik odaklar mevcuttur . Akantoliz psödoglandüler veya

psödoalveolar görünüme neden olur. Akantolitik skuamöz hücreli karsinomada Pansitokeratin ve EMA pozitif ,CEA negatif bulunur. (36,39,40,42).

2.3.8. Adenoskuamöz Karsinom

Nadir görülür. Agresiftir,ve yüzey epitelinden köken alır ve hem skuamöz hücreli karsinoma hem de gerçek glandüler farklılaşma gösteren bölgeler içerir. Histopatolojik olarak adenoskuamöz karsinoma epitelinden multifokal olarak gelişmiş konvansiyonel invaziv skuamöz hücreli karsinoma bölgeleri mevcuttur. (36,40,42). Müsikarmen veya Alcian blue gibi ve CEA ile yapılan pozitif boyanır. Glandüler alanlar CK7 pozitif, CK20 negatif olduğu görülür (42). Akantolitik skuamöz hücreli karsinoma, serömüköz tükrük bezlerini infiltre eden skuamöz hücreli karsinoma ve mukoepidermoid karsinoma yayılım veya metastazı ayırıcı tanıda düşünülmelidir (42).

2.3.9. Karsinoma kunikulatum

Çok nadir görülür. Kemiğe ilerleyen içi keratin dolu kriptler ve proliferatif stratifiye skuamöz epiteliden oluşurlar. Ama belirgin malignite sitolojik özellikleri bulunmaz. Biyopsi ile tanı koymak zordur ve radyolojik ve klinik işbirliği gereklidir (42).

2.3.10. Desmoplastik Skuamöz Hücreli Karsinoma

Nadir ama önemli alt tiptir. İnvaziv tümörlerin yaklaşık % 7'sini oluşturur, lokal nüks ve metastaz oranları yüksektir. İleri yaştaki ve erkeklerde daha sıktır. Güneş gören yerlerde, baş-boyunda daha çok gözlenmesine rağmen, dudakta gözlenme insidansı diğer subtiplere göre daha nadirdir. Neoplaziler daha kalın ve ileri evre olma eğilimindedir (40,50). Histopatolojisi desmoplastik stromal reaksiyon ve yuvalar ve kordonlar şeklinde tümör agregatlarıdır. Selüler pleomorfizm ve perinöral invazyon benzeri kötü prognostik bulgular sıktır(40).

2.4. Dermoskopi

Dermoskopi, pigmente deri lezyonlarının incelenmesi için öncelikle kullanılan non-invaziv, in vivo bir tekniktir; bununla birlikte, gözlemcilere de/hipopigmente lezyonları da değerlendirmede yardımcı olabilir. Dermoskopi, epilüminesans mikroskopisi, ışık mikroskopisi ve deri yüzey mikroskopisi eşanlamlıdır.

Dermoskopi, dermoskop olarak adlandırılan bir el aleti ile yapılır. Prosedür, epidermisdeki, dermoepidermal kavşaktaki ve üst dermisdeki deri yapılarının görselleştirilmesini sağlar; bu yapılar genellikle çıplak gözle görülmez. Dermoskopik görüntüler, depolama veya sıralı analiz için dijital olarak fotoğraflanabilir veya kaydedilebilir (1,51,52,53).

2.4.1. Dermoskopi Fiziği

Ortam ışığı nesneler tarafından yansıtılır, dağılır veya emilir. Normal koşullar altında, stratum korneum'un (1.55) kırma indeksinin (RI) havayla (1.0) kıyasla daha yüksek olması nedeniyle ışıkların çoğu deri yüzeyi tarafından yansıtılır.

Deri yüzeyi yansımalarının azaltılması, daha derin epidermal ve dermal yapıların görselleştirilmesine olanak tanır. Bu azalma, stratum corneum'a (RI: 1.55) bir cam plakanın (RI: 1.52) yapıştırılmasıyla ve bir arayüz olarak RI'ya uyan bir daldırma sıvısının kullanılmasıyla veya polarize filtreler kullanılarak elde edilebilir [54-56].

Su, alkoller (etanol ve izopropanol), yağlar (mineral yağ, daldırma yağı ve zeytin yağı) ve suda çözünen jeller (ultrason jeli, kozmetik jeller) de dahil olmak üzere birçok daldırma sıvısı kullanılmıştır. Alkoller (özellikle etanol% 70), düşük viskoziteli, amfifilik özellikleri (yani su ve lipid çözünürlüğü), dezenfektan özellikleri ve görüntü netliği nedeniyle tercih edilen daldırma sıvısıdır. Bununla birlikte, mukozalar ve gözlerin ve çivilerin etrafındaki alanlar gibi bazı belirli bölgelerde, suda çözünür jeller, alkaline olmadığı ve viskozitesi yüksek olduğu için tercih edilmektedir [55].

Alternatif olarak, deri yüzey yansımalarının azaltılması polarize ışığı kullanarak elde edilebilir [57]. Polarize ışık dermoskopisi, çapraz kutuplaşma denilen bir süreçte ortogonal olarak yerleştirilmiş iki filtre kullanır. Deri yüzeyine ulaştıktan sonra kutuplaşmış ışığın bir kısmı kutuplaşmasını koruyarak stratum korneum tarafından yansıtılırken bir kısmı deriye girer ve kutuplaşmayı kaybeden daha derin tabakalardan geri dağılır. Derinin parlamasından sorumlu deri yüzeyinden yansıyan ışık, çapraz polarize filtre tarafından engellenir, çünkü bu ışık kutuplaşmasını korur. Derin tabakalardan gelen geri yansıyan ışık, çapraz polarize filtreden geçer; çünkü bazı polarize ışık polarizasyon açısını kaybeder. Bu, yüzey yapılarını gözle görür yapar [56-58].

2.4.2. Dermoskopların Tipleri

Dermoskoplar transilluminasyon yapan bir ışık kaynağından ve büyütücü optikten oluşur. En sık kullanılan dermoskoplar 10 kat büyütmedir [53].

Üç çeşit dermoskop mevcuttur:

- Nonpolarize, kontakt
- Polarize ışık, kontak
- Polarize ışık, kontaksız

Nonpolarized ve polarize ışık dermoskopi tamamlayıcı bilgi sağlar [54,56,58,59]. Daha derin yapılar polarize dermoskopi ile daha belirgindir; aksine, yüzeysel yapılar polarize olmayan dermoskopi ile daha belirgindir. Örneğin, seboreik keratozlarda komedo benzeri açıklıklar gibi epidermal yapılar polarize edilmemiş dermoskopi ile daha belirgindir; buna karşın kan damarları ve parlak beyaz çizgiler / çizgiler polarize ışık dermoskopi ile daha iyi görülebilir [54,56,60]. Nonpolarize ve polarize edilmemiş ışık arasında geçiş yapabilen dermoskoplarla görüntülendiğinde, bir modda görünen ve diğerinde görünmeyen yapılar yanıp söner [61].

2.4.3. Renkler Ve Yapılar

Epidermis ve papiller dermis renk ve yapılarının görselleştirilmesi deri lezyonlarının morfolojik tanımlaması için yeni bir terminoloji oluşturmuştur [62]. Dermoskopi ile görülen yapıların çoğunda histolojik korelasyon kurulmuştur [63,64].

2.4.3.1. Renkler

Dermoskopi ile görülen renkler arasında sarı, kırmızı, kahverengi, mavi, gri, siyah ve beyaz bulunur [65,66]. Melanin pigmente lezyonların en önemli kromofordur. Derinin yüzeyinde görülen melanin rengi konsantrasyonuna ve deri lokalizasyonuna bağlıdır; genelde stratum korneum'da siyah, epidermisde kahverengi, yüzeysel dermis, gri / mavi ile dermiste mavi görünür. Kırmızı renk vaskülarite ile belirlenir; bir tromboz siyah görünür. Beyaz renk kollajen / fibroz ile ilişkilidir ve sarı keratin veya sebum ile ilişkilidir.

2.4.3.2. Yapılar

Deri lezyonlarında görülen yapılar, melanin, keratin, kollajen ve vaskülaritenin dağılımı ve miktarı ile saptanır [59,62,2,66-68].

- Pigment ağı, negatif ağ, açılı çizgiler, çizgiler, globüllerin birleşmiş veya periferik kenarı ve homojen mavi pigmentasyon, melanositik lezyonların özelliklerini oluşturmaktadır.

- Bazal hücreli karsinomların (BHK) özelliklerini arborize damarlar, yaprak benzeri yapılar, kol-tekerlek benzeri / konsantrik yapılar, büyük mavi / gri ovoid yuvalar, multipl mavi / gri globüller, parlak beyaz lekeler ve iplikler ve sık ülserasyon özellikleri oluşturur.

- Glomerüler damarlar, beyaz daireler, rozetler, beyaz / sarı skuamlar, kahverengi daireler ve radyal olarak hizalanan kahverengi noktalar / globüller skuamöz hücreli karsinomların yapılarıdır.

Seboreik keratozların karakteristik özellikleri milia benzeri kistler, komedo benzeri açıklıklar, parmak izi benzeri yapılar, güve yeniği kenarlar, gri ve keskin çizgilerdir (resim 3). Çeri (chery) anjiyomlarında veya anjiyokeratomlarda kırmızı veya mavi / mor / siyah lagünler görülür.

- Atipik pigment ağı, mavi-beyaz peçe, atipik vasküler model, düzensiz çizgiler, atipik noktalar veya globüller, bir zikzak deseni veya poligon oluşturan açıl çizgiler ve regresyon yapıları melanoma ile ilişkili bazı özelliklerdendir.

2.4.4. Vasküler yapılar

Amelanotik ve hipomelanotik lezyonlarda, vasküler yapılar teşhisde tek ipucu olabilir. Pigmente lezyonlarda, vasküler morfoloji tanıda ilave ipucu sağlar [69,70].

Kontaksız polarize ışık, kan damarlarının görüntülenmesi için tercih edilen dermoskop türüdür. Bununla birlikte, temaslı bir dermoskop kullanılıyorsa, jel bir yastık görevi gördüğü ve deriye uygulanan basıncı düşürdüğü için damarların ağartılmasını engelleyen bir sıvı arayüzü olarak bir ultrason jeli kullanılmalıdır.

Vasküler yapıların dermoskopik olarak değerlendirilmesi, morfoloji (noktalı, serpantinli, virgül, tirbuşon döngülü veya glomerüler veya noktasal), dağılım (fokal, yaygın, merkezi, çevresel veya diffüz), düzenleme (taç, inci dizisi, kümelenmiş, veya radyal) ve beyaz veya pembe bir halo varlığına göre yapılır [67,69,71-75].

Bazı damar morfolojileri en sık bazı lezyon türleri ile ilişkili olmasına rağmen (örneğin, arborizing damarlar BHK'da sık görülür) belirli bir damar morfolojisinin varlığı belirli bir tanıya özgü değildir. Örneğin, noktalı damarlar, melanositik tümörler,

skuamöz hücreli karsinom, BHK, porokeratoz, berrak hücreli akantom ve psoriasisde görülebilir [71,74-77]. Benzer şekilde glomerüler damarlar skuamöz hücreli karsinom / Bowen hastalığı ile en sık ilişkilidir, ancak berrak hücreli akantomda da görülürler. Polimorf damarlar tipik olarak melanoma ile ilişkilidir ancak BCC'de de görülür [74]. Arborize damarlar BCC'de yaygın olarak görülmekle birlikte, melanoma ve intradermal nevuslarda da görülebilir. Firkete damarları seboreik keratozlarla sıklıkla bağlantılıdır, ancak melanomda da görülürler. Bu çakışmaya rağmen, belirli bir damar morfolojisi için pozitif prediktif değer, klinik bağlam dikkatlice düşünülürse klinisyene doğru tanıya yardımcı olabilir.

2.4.5. Dermoskopinin Klinik Rolü

Benign ve malign lezyonlarda geniş dermoskopik özellikler belirlenmesinin ardından deri lezyonlarının in vivo tanıda dermoskopinin önemi giderek artmaktadır [64,48]. Dermoskopi, Avrupa'da yaygın olarak kullanılmaktadır ve dermatologların yüzde 88'i kullanımı bildirmektedir [79] ve Avustralya'da ve Birleşik Devletlerde popülerlik kazanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Dermatoloji Akademisi'nden bir araştırmaya göre 2010 yılında dermoskopiye en az % 40'ı klinik uygulamalarında kullandığını [80] belirtilirken, 2014 yılında yapılan benzer bir araştırma, Birleşik Devletler dermatologlarının yüzde 81'inin dermoskopi kullandığını göstermiştir [81]. Benzer şekilde, Kanadalı dermatologların yüzde 87'si klinik uygulamalarında dermoskopi kullanmaktadır [82].

Dermoskopi etkili bir şekilde uygulanması için resmi eğitim gerektirir. Dermoskopi ile ilgili çevrimiçi öğreticiler şu adreslerde bulunabilir:

www.dermnetnz.org/doctors/dermoscopy-course/introduction.html,

www.dermoscopy-ids.org/index.php/education/podcasts,

www.genomel.org/dermoscopy veya www.dermoscopedia.org.

Kesitsel araştırmalar, randomize çalışmalar ve meta-analizler, deney ya da gerçek hayatta klinik ortamlarda melanoma tespit etmek için dermoskopik incelemenin çıplak göz muayenesinden daha yüksek ayrımcı güce sahip olduğunu göstermiştir [61,83-91]. Dermoskopi için eğitim görmüş klinisyenler için, bu prosedürün klinik muayene için eklenmesi deri kanserinin in vivo tanı doğruluğunu artırır ve gereksiz biyopsi sayısını azaltır [3] . Nitekim, 32 Avrupa ülkesinden dermoskopi kullanıcılarının yüzde

86'sı dermoskopinin melanom algılama oranını arttırdığını ve yüzde 70'i dermoskopinin gerçekleştirdikleri benign lezyonların gereksiz biyopsi sayısını azalttığını bildirmiştir [79].

Dermoskopinin tanısal performansını etkileyebilecek birkaç faktör vardır:

- Denetçinin tecrübesi
- Pozitif test için teşhis algoritması ve eşiği
- İncelenen hasta popülasyonunda melanoma prevalansı
- Klinik bağlam ve hasta ile ilgili faktörler [91,92]

Klinik ve deneysel ortamlarda yapılan 27 çalışmanın sistematik bir derlemesinde dermoskopinin tanısal doğruluğu, uzmanlar ile karşılaştırıldığında deneyimsiz muayene için daha düşüktü ve örneklemdaki melanom prevalansı ile ters orantılı bulunmuştur [45]. Deneyimin derecesi, desen analizi gibi karmaşık algoritmaların tanısal doğruluğunu geliştirirken, dermoskopi ABCD kuralı gibi daha basit algoritmaların performansını etkilenmemiştir.

Birinci basamakta yapılan iki klinik çalışmada, dermoskopi için kısa bir eğitimin, dermatologların basitleştirilmiş tanı algoritmalarını kullanmalarına ve melanoma tanısında doğruluğunu geliştirmelerine olanak sağladığı gösterilmiştir [3,93]. Bir denemede, 73 birinci basamak hekimi deri kanseri tespiti ve dermoskopi için bir günlük eğitim almış ve daha sonra 16 aylık bir süre boyunca hastalarının pigmente lezyonlarını değerlendirmek için rastgele polarize hafif el dermoskopu veya çıplak göz kullanımlarına tahsis edilmiştir [3]. Tüm hastalar ayrıca uzman dermatologlar tarafından bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Şüpheli lezyonların sevkine duyarlılık, dermoskopi grubunda, çıplak gözle muayene grubuna (sırasıyla yüzde 79 ve 54) göre belirgin olarak daha yüksektir .

2.4.6. Endikasyonlar

Dermoskopi, pigmente ve pigmentsiz deri lezyonlarının değerlendirilmesine yardımcı olur ve biyopsiye deri kanserinin ekarte edilip edilmeyeceği konusunda karar verme sürecine yardımcı olur. Dermoskopik muayene, artmış melanom riski taşıyan çok sayıda nevus bulunan hastalar için özellikle yararlıdır. Bu hastalarda,

nevuslarının dermoskopik muayene, çıplak göz ön seçimiyle bulunmayan şüpheli lezyonların saptanmasına yardımcı olur [4].

Birden çok nevu olan hastada mümkün olduğunca çok sayıda lezyonun incelenmesi faydalı olmasına rağmen, aşağıdaki hususa özel dikkat gösterilmelidir [94]:

- Rapor edilen değişiklik öyküsü olan lezyonlar
- Hasta için endişe verici olan lezyonlar
- Klinik olarak diğer lezyonlardan farklı olan deri lezyonları ("çirkin ördek yavrusu" işareti)
- Melanoma için klinik açıdan şüphelenilen lezyonlar

Buna ek olarak, dermoskopinin, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklar, saç ve tırnak hastalıkları gibi diğer dermatolojik varlıkların değerlendirilmesinde yararlı bir araç olduğu gösterilmiştir.

2.4.7. Kullanım Amaçları

Dermoskopi, içinde bulunduğu klinik düzeye bağlı olarak farklı amaçlara sahip olabilir.

Genel dermatoloji ve birinci basamak uygulamalarında, dermoskopinin temel amacı lezyonun biyopsi edilip edilmemesi gerekip gerekmeyeceğine karar vermek için pigment ve apigment deri lezyonlarının değerlendirilmesidir. Bu amaçla, az miktarda eğitim gereklidir [3,95-97].

Yüksek riskli hastaların (ör. Displastik / atipik nevus sendromlu hastalar) tedavisini içeren uzmanlaşmış dermatolojik ortamlarda, dermoskopinin temel amacı, erken melanomayı benign deri lezyonlarından ayırmak ve benign nevusun gereksiz eksizyonunu en aza indirmektir.

Dijital dermoskopi, çoklu nevuslu hastaların uzun veya kısa dönem izlemlerinde de yararlı olabilir [98-103]. Sıralı sayısal dermoskopi görüntüleme bir veya daha fazla melanositik lezyonun ardışık dermoskopik görüntülerinin kısa süreli (üç ila dört ay) veya uzun vadeli (altı ila 12 ay) sürveyansı için elde edilmesini ve karşılaştırılmasını

içerir. Çeşitli çalışmalar, bu işlemin in situ ya da ince invaziv melanomların saptanması için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (100-102,104). Bir çalışma, birinci basamakta dermoskopi ve kısa vadeli dijital monitörizasyonun kombinasyonunun benign pigmente deri lezyonlarının eksizyonu veya sevkini % 56 oranında azalttığını ve melanoma teşhisi için duyarlılığın % 38'den % 72'ye arttığını göstermiştir [97].

Konvansiyonel kullanımına ek olarak, dermoskopinin, enfeksiyonlar / enfestasyonlar ve aynı zamanda iltihaplı deri hastalıkları ve saç hastalıkları gibi dermatolojinin diğer alanlarındaki klinik tanı doğruluğunu arttırdığı gösterilmiştir [105].

2.4.8. Yararları

- Dermoskopi, klinik uygulamada melanositik lezyonların teşhisini geliştirir. Deneysel ve klinik ortamlarda yapılan birçok meta analiz çalışmasında dermoskopinin çıplak göz muayenesine kıyasla özgüllüğü azaltmaksızın melanom tanısı için duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir [83-85].

Randomize bir çalışmada dermoskopi çıplak göz muayenesi ile karşılaştıran dermatologlar, benign lezyonların eksizyonu için daha az hastayı (% 9'a karşın% 16) ve malign lezyonları eksiksiz olarak göndermiştir [84]. Birkaç retrospektif çalışma, dermoskopi uygulamasından önce ve sonra dermatolojik uygulamalarda eksize edilmiş benign ve malign lezyonların sayısını inceledi [106,107]. Bir çalışmada benign ve malign eksize lezyonlar arasındaki oran üç yıllık bir süre boyunca 18: 1'den 4: 1'e düşmüştür [106].

- Dermoskopi, birden fazla ortak veya atipik nevus bulunan hastalarda melanositik lezyonların dijital gözetim ve izlenmesine olanak tanır [98-103].

Dermoskopi, bazal hücreli karsinoma, dermatofibrom, seboreik keratoz ve hemanjiyom gibi nonmelanositik benign ve malign tümörlerin teşhisinde yararlıdır [59,67,71,73].

2.4.9. Sınırlamalar

Dermoskopinin yorumlanmasında sınırlı tecrübeye sahip olan kişiler tarafından gerçekleştirildiğinde, dermoskopinin tanısal doğruluğu çıplak göz muayenesinden daha zayıf olabilir [86].

- Uzman ellerde bile, dermoskopi spesifik dermoskopik kriterlere (özelliksiz melanomalar) sahip olmayan melanomları tanımamada başarısız olabilir [108].
- Tek başına dermoskopi malignite tanısını koyamaz; Histopatolojik inceleme deri kanseri tanısı için altın standart olarak kalır.
- Dermoskopi, klinik muayene üzerinde avantaj sağlamak için en azından az miktarda eğitim gerektirir [109]. Dermoskopik görüntülerin doğru yorumu, bir lezyon tarafından tezahür edilen renklerin ve yapıların öneminin bilgisine bağlıdır. Buna ek olarak, klinik bağlam ve çevre lezyonlarla karşılaştırma ile lezyonun incelenmesi de doğru teşhis için önemlidir [91].
- Dijital dermoskopik görüntüler mesafe konsültasyonu için uygun olmasına rağmen, dermoskopik fotoğrafların yorumlanması, in vivo dermoskopide biraz daha doğru olabilir [110,111].

2.4.10 Mukozal Yüzeylerin İncelenmesi

Mukozal yüzeylerin incelenmesi, zaman kısıtlamaları ve lojistik engellerden ötürü, toplam vücut deri muayenesi sırasında nadiren yapılır [5]. Buna ek olarak, bu alanlardaki tümörler ilk bakışta belirgin olmayabilir [6]. Dermoskopi, geçiş bölgelerinde bulunan lezyonların normal deriden mukozaya, örneğin göz kapakları, dudaklar, genital bölge ve anal bölgeler gibi dil dorsal yüzeyinde lezyonların incelenmesi için özellikle yararlı olabilir.

Polarize dermoskoplar lezyonları mukozal yüzeye doğrudan temas ettirmeden incelemek için kullanılabilir. Bununla birlikte, bu alanları incelemek için polarize olmayan, temaslı bir dermoskop kullanmayı tercih eden klinisyenler için güvenli kullanım için pratik bir ipucu, objektifi streç film ile örtmektir [121]. Dezenfektan sprey, ultrason jeli veya hatta su gibi herhangi bir sıvı, optimum optik koşulları garanti etmek için, gıda ambalajı ve dermoskop cam plakası ile plastik sargı ile lezyon arasına konabilir.

2.4.11. Mukozanın geçiş bölgesinin histolojisi

Normal deriden mukozaya geçiş alanları, stratum korneumun multiple keratotik katmanlardan aşamalı bir azalmasını göstermektedir. Yanak, labiyal ve alveolar mukozada, mukozal epitel ile bağ dokusu arasındaki arayüz nispeten düzdür ve kısa

papillalar ve geniş rete sırtları bulunur [122]. Deri ve mukoza arasında, vermilyon olarak adlandırılan geçiş bölgesi, ince yapılı keratinize epitel ile ve çok sayıda yüzeysel olarak yerleşmiş kılcal damarlar içeren ve bu yapının klinik olarak kırmızı görünmesine katkıda bulunan uzun bağ dokusu papillaları ile karakterizedir.

Vulvar vestibülün mukozası, sertleştirilmemiş, çokgen hücrelerden ve bazal bir kattan [123] oluşan nonkeratinize yüzeysel bir tabaka, belirsiz alt katmanlara sahiptir. Sünnet derisinin iç yüzeyi değişken keratinize bir yassı epitelden oluşur.

Melanositler mukozal epitelin bazal tabakasında bulunur; Bununla birlikte, pigmentasyon varlığı bireyler arasında ve bireylerde büyük farklılık göstermektedir. Açık tenli bireylerde, melanosit aktivitesiyle ilgili pigmentasyon nadiren görülür.

2.4.12 Mukozal Lezyonların Dermoskopik Özellikleri

Dermoskopide, mukozal lezyonlarda bir pigment ağı nadiren görülür. Pigment ağı haricinde, mukozanın lezyonları normal deride görülen dermoskopik paternlere benzer şekilde dermoskopik paternler gösterir.

2.4.12.1. Desenler (paternler)

Dermoskopide patern terimi, lezyonun önemli bir bölümünü kapsayan aynı türden birden fazla elemanından oluşan bir koleksiyon anlamına gelir. Mukozal lezyonlarda görülebilen dermoskopik paternler arasında [124,125] aşağıdakiler bulunur:

- Çizgiler
- Psödopod
- Halkalar
- Globül ya da lekeler
- Noktalar

Pigmentli çizgilerin desenleri ayrıca retiküler, paralel veya kavisli olarak karakterize edilebilir. Yukarıda listelenen temel yapılardan hiçbiri mevcut değilse, desen "yapısız" olarak adlandırılır.

2.4.12.2. Renkler

Mukozal lezyonlarda kahverengi, siyah, mavi, gri, kırmızı, mor ve beyaz renkler bulunur. Belirli bir lezyon tek bir renk veya birden çok renk birleşimi gösterebilir.

2.4.12.3. Dermoskopik-patolojik korelasyon

Mukozal lezyonların dermoskopik-histopatolojik korelasyonları kutanöz lezyonlar için tarif edilenlerle benzerdir [126,127].

2.4.12.4. Benign Lezyonlar

2.4.12.4.1. Melanotik makül

Melanotik makül, "lentigo" olarak da adlandırılır, en yaygın mukozal pigment lezyondur [120]. Peutz-Jeghers'lı veya Laugier-Hunziker sendromlu hastalarda çoklu melanotik maküller bulunur [128].

Histopatolojide, melanotik maküller, melanositlerin belirgin hiperplazisi olmaksızın epitelin bazal bir hiperpigmentasyonu ile karakterizedir. Dermoskopide çizgiler, noktalar ve homojen kahverengi renklerle karakterize edilen yapısız bir desen gösterebilirler.

2.4.12.4.2. Edinsel melanositik nevus

Edinsel melanositik nevuslar nispeten homojen kahverengi renkte çizgiler, noktalar, globüller ve yapısız alanlar gösterebilir. Nadiren, gri ve siyah renkler olabilir.

2.4.12.4.3. Konjenital nevus

Mukozal yüzeylerin konjenital melanositik nevusu tipik olarak homojen kahverengimsi yapısız alanlar görülür. Derinin konjenital nevuslarında gözlenen özelliklere benzer.

2.4.12.4.4. Hemanjiyom ve anjiyokeratom

Hemanjiyomlar ve anjiyokeratomlar, kırmızı ve mavi renklerin yapısız alanlarını gösterir; Bazen kısmi fibroz sonucu lezyonlar beyaz çizgiler gösterir.

2.4.12.4.5. Amalgam dövmesi

Amalgam dövmeleri, bitişik diş eti marjında görülen mavi-siyah makullerdir veya amalgam diş dolguları yakınında proksimal bukkal mukozadır. Bunlar amalgamın oral yumuşak dokularında, gümüş, kalay, cıva, bakır ve çinko karışımı birikimi nedeniyle olur [129]. Dermoskopik incelemede, amalgam dövmele, mavi, gri veya beyaz renklerle yapısız alanlar ortaya koymaktadır [130].

2.4.12.5. İnfeksiyöz hastalıklar

2.4.12.5.1. Molluskum contagiosum

Molluscum contagiosum deride veya nadiren ağız mukozasında bulunan, deri renginde, kubbe şeklinde papüller bir poksivirüsü enfeksiyonunun neden olduğı bir hastalıktır [131]. Dermoskopi, molluskum çevredeki yapısız alanlarla birlikte beyaz kütleleri gösterir, ilerleyen aşamalarda, kordonları çevreleyen taç damarları görülebilir.

2.4.12.5.2. Oral papillom

Oral papillomlar, insan papillomavirus enfeksiyonu ile ilişkili olduğı düşünölen benign epitelyal tümörlerdir. Çok sayıda parmak benzeri yüzey çıkıntısı olan papüller veya ekzofitik nodüller olarak bulunurlar. Dermoskopide, genellikle periferide beyaz çizgiler olsun veya olmasın bir veya birden çok büyük topak gösterirler .

2.4.12.6. İnflamatuvar hastalıklar

Mukozal alanları içeren inflamatuvar hastalıklara örnek liken planus ve liken sklerozu içerir. Beyaz çizgiler, hemorajik alanları temsil eden kırmızımsı ve mavimsi renkler liken dermoskopik işaretidir [132].

2.4.12.7.Malign Lezyonlar

2.4.12.7.1. Melanom

Erken mukozal melanoma genellikle düşük dereceli renk çeşitliliğı (örn., Kahverengi, gri, siyah, kırmızı, mor veya beyaz bileşimi) ile karakterize edilen çizgiler, noktalar, topaklar ve yapısız alanlar gösterir. İnvaziv melanom, çizgiler, noktalar, topaklar ve yapısal olmayan alanları yüksek derecede renk varyasyonu gösterir.

2.4.12.7.2. Bowen hastalığı

Bowen hastalığı, yaşlı erişkinlerde en sık görülen in situ skuamöz hücreli bir karsinomdur. Dermoskopide, pigmentli form periferik noktalar ve kırmızı, gri veya siyah renklerle yapısız alanlar gösterir. Çevredeki siyah noktalar doğrusal olarak düzenlenmiş damarları temsil etmektedir [133].

2.4.12.7.3. Bowenoid papülozis

İnsana ait papillomavirüs enfeksiyonu ile ilişkili in situ düşük dereceli bir skuamöz hücreli karsinomdur [134]. Genellikle daha genç erkeklerde görülür ve çoğunlukla benign bir şekilde davranır. Kırmızı-menekşeden kahverengi-siyaha kadar renklerde birden fazla eleve papüller ile karakterizedir. Dermoskopide, Bowenoid papüloz, kahverengi, gri ve siyah renklerle farklı çizgiler ve yapısız alanlar gösterir.

2.4.13. Diyagnostik Kriterler

Dermatolojik klinik ortamda incelenen mukozal lezyonların görece seyrek olması nedeniyle, mukozal yüzeylerin pigmente ve pigmentsiz lezyonlarının dermoskopik özellikleri sadece birkaç çalışmada değerlendirilmiştir [118-120]. Bu nedenle, benign lezyonları şüpheli veya malign lezyonlardan ayırmak için dermoskopik kriterler iyi belirlenmemiştir ve yaygın kabul gören tanısal algoritmalar bulunmamaktadır.

Bununla birlikte, Uluslararası Dermoskopi Derneği (International Dermoscopy Society) (IDS) çalışması, klinisyene bir biyopsinin uygulanması gerekip gerekmediğine karar vermesinde yardımcı olması için desen ve renklere dayalı basit bir tanı modeli önermektedir [120]. Bu modele göre, mavi, gri veya beyaz rengin, yapısız alanların varlığı veya varlığı olmadan (yani, noktalar, globüller, daireler veya çizgiler gibi herhangi bir belirgin yapının bulunmaması) kuşkuyu artırmalıdır. Malignite olup olmadığını anlamak ve histopatolojik değerlendirme için biyopsi yapılmasını gerektirir.

IDS çalışmasında, bu modelin melanom tanısı için yüzde 100 hassasiyet ve yüzde 82 özgüllük tespit edilmiştir [120]. Malign lezyonların tanısı için sensitivite ve özgüllük sırasıyla yüzde 93 ve 82 bulunmuştur.

2.4.13. Biyopsi için Endikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda mukozal lezyonun kısmi biopsisi veya eksizyonel biyopsisi yapılmalıdır [120,7]:

- Özellikle yapısal olmayan alanlarla ilişkili olması halinde, mavi, gri ve beyaz renklerin varlığı (tek başlarına veya kombine halde) (120)
- Son üç ayda değişme öyküsü olan sınıflandırılmaz mukozal lezyon [7]
- Tarihçesi bilinmeyen ve / veya sınıflandırılmayan mukozal lezyonu olan 45 yaşından büyük hasta [120]

2.4.14. Dermoskopik Takip için Endikasyon

Özel dermatolojik ortamlarda, kısa süreli (≤ 3 ay) dijital dermoskopik takip, aşağıdaki durumlarda motive edilmiş, uyumlu hastalar için yönetim seçeneği olabilir [120]:

- Mavi, gri ve beyaz renkleri olmayan yeni tespit edilen veya değişen lezyonu olan hasta
- Geçmiş ve / veya sınıflandırılmayan mukozal lezyon bilinmeyen, 45 yaşın altındaki hasta

Bununla birlikte, mukozal lezyonlarda histopatolojik muayene amaçlı biyopsi için düşük bir klinik şüphe eşiğini korumak önemlidir.

En sık görülen premalign dudak lezyonu olan aktinik keilit (AK), kronik güneş ışınları nedeni oluşan, dudak vermilyonunu etkileyen inflamatuvar bir tablodur. AK, potansiyel malign bir hastalıktır ve dudak skuamöz hücreli karsinomasına (SHK) dönüşebilir. AK tanısı önemlidir; çünkü ilk klinik bulgular hafif ve belirsiz olup epitel ve bağ dokularındaki hasarın boyutunu her zaman yansıtmayabilir. Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (SHK) genel olarak, bazal hücreli karsinomadan sonra en sık görülen ikinci kutanöz malignansidir. Daha sıklıkla yaşlı, ve açık deri tipli kişilerde görülürler. Özellikle, dudak SHK, tüm oral karsinomların % 20'sini temsil eder; dudak, en yüksek riskli anatomik bölgelerden biridir. Dudak skuamöz hücreli karsinomların (SHK) ve aktinik keilitin (AK) dermoskopik özellikleri hakkında çok az şey

bilinmektedir. Anatomik ve histolojik özellikleri normal deriden farklı olduğu için, dudakta lezyonların dermoskopik bulgularının belirlenmesi önem arz etmektedir (7).



III. GEREÇ VE YÖNTEM

“Dudak yerleşimli keratinositik tümörlerde dermoskopik bulgular: Aktinik keilit, intraepidermal karsinom ve skuamöz hücreli karsinom dermoskopisi” adlı tez çalışmamız için Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından çalışmanın yapılması için etik onayı alınmıştır.

3.1 Çalışma Grubu

Çalışmaya Ocak 2017 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı’ na başvuran ve ön tanılarında dudakta keratinositik deri tümörü (aktinik keilit (AK) , ve skuamöz hücreli karsinom (SHK)) düşünülen hastaların , sözel ve yazılı onam alınarak (Ek-1) dermoskopik ve klinik fotoğraf ve hasta bilgi kayıtları yapılmış, rutin histopatolojik tanı sonrasında labial keratinositik tümör tanısı doğrulanmış 41 hasta (31 AK, 10 SHK) çalışmaya dahil edilerek, kaydedilmiş olan bilgiler değerlendirilmeye alınmıştır.

Hastaların cinsiyet, doğum yılı / yaş (yıl), boy (cm), vücut ağırlığı (kg) , VKİ (vücut kitle indeksi), meslek demografik bilgileri kaydedilmiştir. Deri tipi değerlendirilmesi Dermatoloji’ de kabul görmüş Fitzpatrick Deri Tipleri Skalasına göre yapılarak kayıt edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Fitzpatrick Deri Tipleri Skalası

Cilt Tipi	Deri Rengi ve Diğer Özellikler	Karakteristiği
I	Beyaz veya çok açık ten rengi; sarı veya kırmızı saç; mavi göz rengi; çilli deri tipi	Güneşte her zaman yanar, hiçbir zaman bronzlaşmaz
II	Beyaz ten; sarı veya kırmızı saç; mavi, yeşil ya da yeşil göz rengi	Güneşte genellikle yanar, güçlükle bronzlaşır
III	Buğday ten; göz ve saç rengi fark etmez	Güneşte bazen hafif yanar, yavaş yavaş bronzlaşır
IV	Kahverengi; tipik Kafkas Akdeniz cilt tipi	Güneşte nadiren yanar, kolaylıkla bronzlaşır
V	Koyu kahverengi; Orta doğu cilt tipi	Güneşte çok nadir yanar, çok kolay bronzlaşır
VI	Siyah	Güneşte hiçbir zaman yanmaz, çok kolay bronzlaşır

Eşlik eden ek deri kanseri ya da prekanseröz lezyon açısından hastalar sorgulandı ve muayene edildi ve not edildi. Sigara kullanımı ; hiç kullanmamış, bırakmış eski içici ve kronik içici grupları şeklinde kayıt edildi. Alkol kullanımı hiç kullanmamış, nadir sosyal içici ve kronik düzenli haftada en az 3 kadeh içici olarak gruplandırıldı ve not edildi. Hastaların klinik bulgu anamnez, özgeçmiş ve bilgilerinin not alındığı önceden hazırlanmış ve etik kurula onaylatılmış çalışma formu ek-2’de yer almaktadır. Hastaların dermoskopik ve klinik fotoğrafları kayıt edildikten sonra, klinik ve dermoskopik fotoğraflar değerlendirilerek, klinik ve dermoskopik bulgular not edilmiştir.

3.2 Gereç ve Cihazlar

Hastaların klinik ve dermoskopik fotoğrafları DermLite DL4 (3 Gen, USA) (Şekil 1) kullanılarak polarize ve non-polarize formda kayıt edilmiştir (Şekil 2). Kayıt işlemi dermoskopi konusunda uzman tecrübeli (M.T.Ş.) ve eğitilmiş (F.G.) iki ayrı kişi tarafından, iki kez kayıt edilmiştir. Dermoskopik non-polarize temaslı dermoskopik çekimler için bir dermoskopist tarafından ultrason jeli ve diğeri tarafından immersiyon yağı kullanılmıştır.

Şekil 1. Fotoğraf kayıtlı Dermoskop (Temsili)



Şekil 2. Dermoskopik Muayene (temsili)



3.3 Analiz

İstatistiksel analiz SPSS v.21.0 kullanılarak yapılmıştır. Sürekli ve kategorik veriler sırasıyla ortalamalar $\pm$ SD ve yüzde olarak gösterilmiştir. Gruplar arası farklılıkların karşılaştırılması için Bağımsız Örneklem t testi ve Ki-Kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak belirlenmiştir.

IV. BULGULAR

31 AK ve 10 SHK hastası olmak üzere, histopatolojik olarak labiyal keratinositik lezyonu doğrulanan toplam 41 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama yaş aktinik keilitli vakalarda 66.41 ± 13.35 ve skuamöz hücreli vakalarda $59,2 \pm 17,01$ bulunmuştur (Tablo 2). Her iki grupta da hastaların çoğunluğunun erkek olduğu gözlenmiştir (AK'lerin %77,42'sı ve SHK'ların %70'i) (Tablo 3).

Tablo 2. Aktinik keilit ve skuamöz hücreli karsinom vakalarında yaş

		ortalama $\pm$ std sapma	ortanca (min - maks)	p
Yaş	AK	68,74 $\pm$ 11,31	68 (38 - 93)	0,124
	SHK	59,2 $\pm$ 17,01	59,5 (29 - 84)	

Tablo 3. Aktinik keilit ve skuamöz hücreli karsinom vakalarında cinsiyet

		AK	SCC	Toplam	p
Cinsiyet	Erkek	24 (%77,42)	7 (%70)	31 (%75,61)	0,683
	Kadın	7 (%22,58)	3 (%30)	10 (%24,39)	

Tablo 4. Aktinik keilit ve skuamöz hücreli karsinom vakalarında boy, vücut ağırlığı ve VKİ (vücut kitle indeksi)

		ortalama $\pm$ std sapma	ortanca (min - maks)	p
Boy (cm)	Aktinik Keilit	169,55 $\pm$ 7,62	170 (155 - 186)	0,196
	S.H.K.	165,7 $\pm$ 9,27	169,5 (150 - 176)	
Vücut ağırlığı (kg)	Aktinik Keilit	78,84 $\pm$ 12,34	78 (50 - 110)	0,354
	S.H.K.	74,4 $\pm$ 15,08	72 (50 - 104)	
VKİ	Aktinik Keilit	27,45 $\pm$ 4,05	27,01 (18,37 - 37,88)	0,724
	S.H.K.	26,92 $\pm$ 3,97	25,79 (22,22 - 35,99)	

En yaygın Fitzpatrick deri tipi III (AK'lerin %54,84'ü ve SHK'ların tamamı) ve takiben tip II (geriye kalanların tümü) olmak üzere, tüm lezyonların açık deri tipli kişilerde ortaya çıktığı görülmüştür. AK'li hastaların% 35,48' inde fasiyal aktinik keratozlar tespit edilmiştir. Mevcut veya eski sigara içme yüzdesi % 44 kadar yüksek iken, düzenli alkol kullanımı toplamda % 2 bulundu. Hastaların hepsinin dış mekanda çalıştıkları ve çoğunluğunun çiftçilik yaptığı gözlemlendi (% 90) (Tablo 5).

Tablo 5. Aktinik keilit ve skuamöz hücreli karsinom hasta tıbbi bilgileri

		Hitopatoloji		
		AK	SHK	Toplam
Deri tipi	Deri tipi 2	14 (%45,16)	0 (%0)	14 (%34,15)
	Deri tipi 3	17 (%54,84)	10 (%100)	27 (%65,85)
Eşlik eden kanseröz / prekanseröz deri hastalığı	Yok	17 (%54,84)	7 (%70)	24 (%58,54)
	Aktinik keratoz	11 (%35,48)	3 (%30)	14 (%34,15)
	Skuamöz hücreli karsinom	2 (%6,45)	0 (%0)	2 (%4,88)
	Bazal hücreli karsinom	1 (%3,23)	0 (%0)	1 (%2,44)
Sigara	Yok	18 (%58,06)	5 (%50)	23 (%56,1)
	Eskiden içmiş (bırakmış)	9 (%29,03)	1 (%10)	10 (%24,39)
	Kronik içici	4 (%12,9)	4 (%40)	8 (%19,51)
Alkol	Yok	28 (%90,32)	10 (%100)	38 (%92,68)
	Eskiden içmiş (bırakmış)	1 (%3,23)	0 (%0)	1 (%2,44)
	Sosyal	1 (%3,23)	0 (%0)	1 (%2,44)
	Kronik içici	1 (%3,23)	0 (%0)	1 (%2,44)
Meslek	Çiftçi	28 (%90,32)	9 (%90)	37 (%90,24)
	Şoför	1 (%3,23)	0 (%0)	1 (%2,44)
	Sıva-inşaat	1 (%3,23)	1 (%10)	2 (%4,88)
	Cadde elektrikçisi	1 (%3,23)	0 (%0)	1 (%2,44)

Bir üst dudak SHK vakası hariç, tüm lezyonlar alt dudak yerleşimli bulunmuştur (Toplamın % 97,56'sı).

AK'ler düz (% 100) ve sarı-beyaz skuamli (% 90), bozulmuş vermillion sınırına (% 100) neden olan lezyonlardı. Yüzeysel erozyonlar, kurutlar, fissürler ve dudakta ödem daha nadir olarak görülen klinik bulgular (Şekil 3-11) (Tablo 5).

SHK'larda vermilyon hattı kaybı, ancak tümör buraya yerleştiğinde infiltre ettiğinde (% 50) gözlemlendi. Birçoğu düz (% 60) ve kurutlu ülser bulunduran lezyonlar olarak saptandı (% 90). Tümünde skuam ve endurasyon vardı, ancak endurasyon AK olgularında da % 6 olarak saptandı (Şekil 12) (Tablo 6).

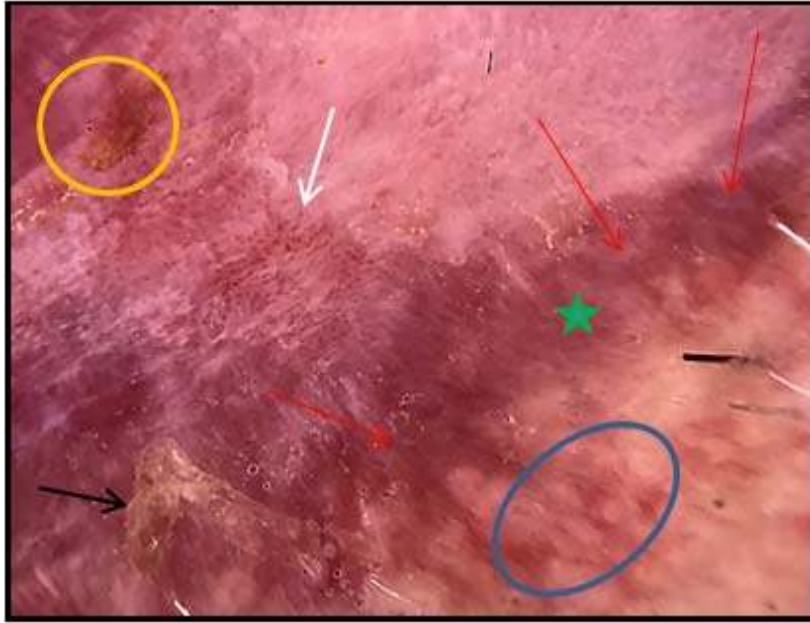
Tablo 6. Aktinik keilit ve skuamöz hücreli karsinom klinik bulgular

	Histopatoloji		
	AK	SHK	Toplam
Vermilyon Düzensizliği	31 (%100)	5 (%50)	36 (%87,8)
Skuam	28 (%90,32)	10 (%100)	38 (%92,68)
Pigmentasyon	5 (%16,13)	0 (%0)	5 (%12,2)
Ülser / Erozyon	8 (%25,81)	9 (%90)	15 (%36,59)
Düz	31 (%100)	6 (%60)	37 (%90,24)
Eksofitik	0 (%0)	4 (%40)	4 (%9,76)
Lökoplaki Benzeri Nemli Beyaz Plak	1 (%3,23)	0 (%0)	1 (%2,44)
İndurasyon	2 (%6,45)	10 (%100)	12 (%29,26)
Ödem	6 (%19,35)	0 (%0)	6 (%14,63)
Kurut	6 (%19,35)	9 (%90)	15 (%36,59)
Fissur	8 (%25,81)	1 (%10)	9 (%21,95)

Şekil 3a: Aktinik Keilit Klinik Fotoğraf

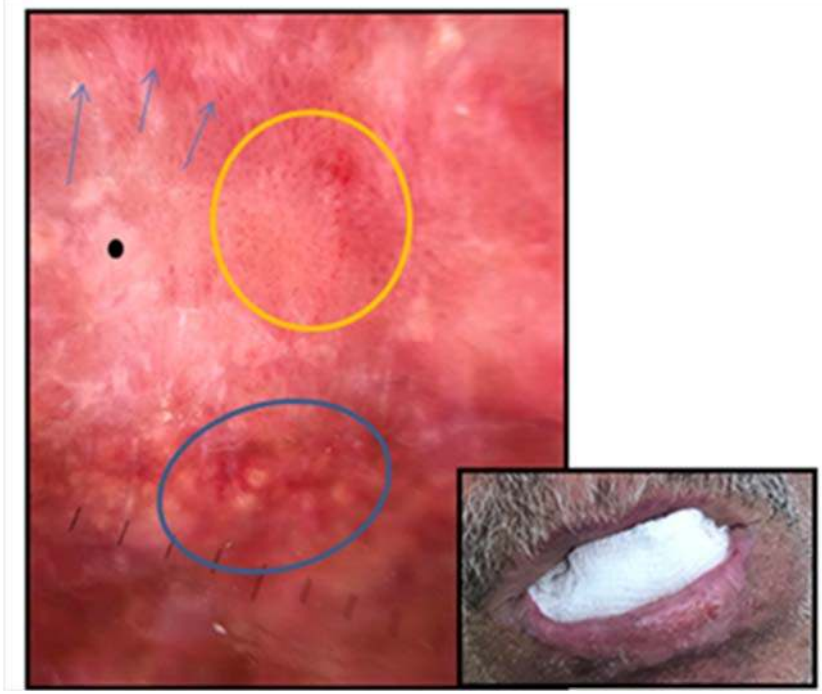


Şekil 3b: Aktinik Keilit Dermoskopik Fotoğrafı (Patern2)



Kırmızı oklar: bozuk vermilyon hattı Beyaz ok: tüm dudak damar yapısında düzensizlik yapan kümelenmiş noktasal / glomerüler damarlar Siyah ok: skuam, turuncu halka: kurut, mavi halka: komşu foliküler dudak mukozasında erken aktinik keilit bulguları (kırmızı psödoağ ve foliküler keratin tıkaçlar), Yeşil yıldız: livid renk

Şekil 4: Aktinik Keilit Klinik ve Dermoskopik Fotoğrafları



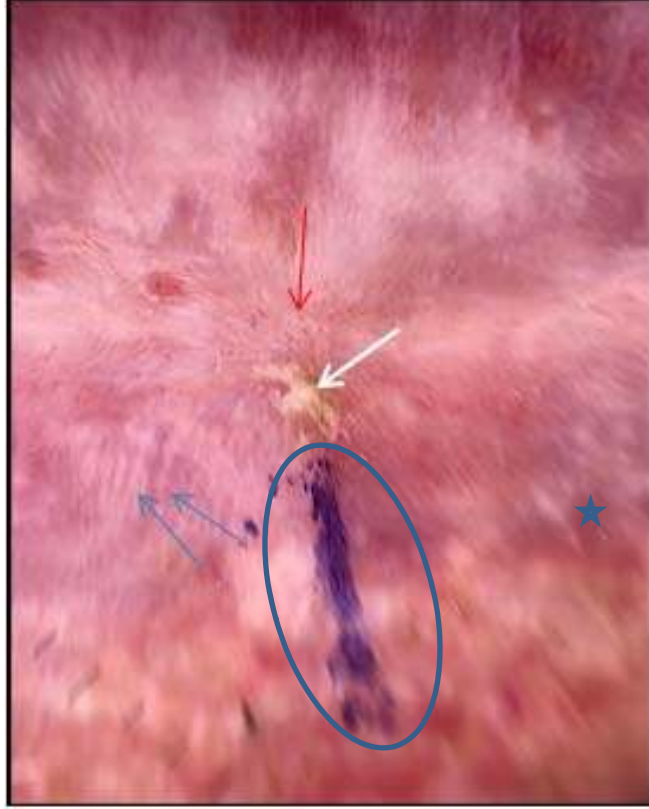
Sarı halka: kümelenmiş noktasal , glomerüler damarlar, siyah benek: yapısız beyaz alan, mavi halka: komşu çilek paterni, mavi oklar lezyona yönelen radyal normal dudak firkete damarları. (patern 2).

Şekil 5: Aktinik Keilit Klinik ve Dermoskopik Fotoğrafi



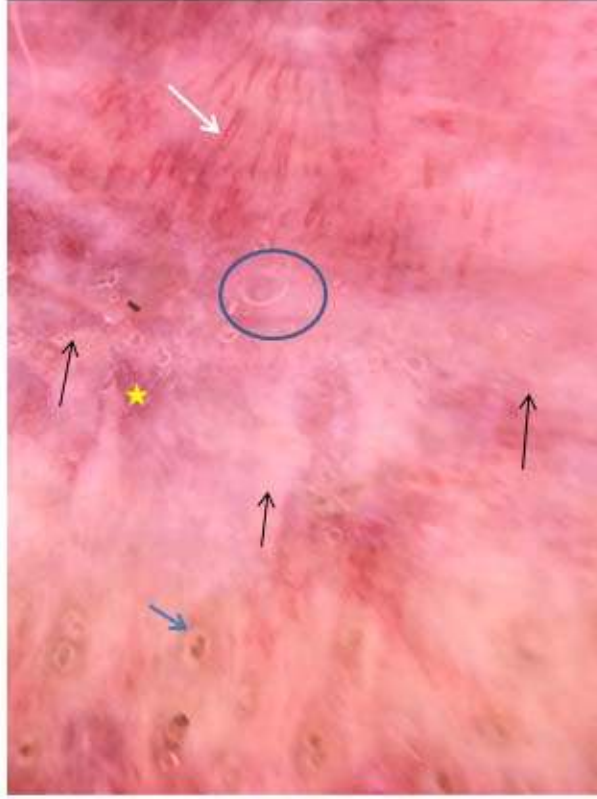
AK klinik ve dermoskopi. Mavi ok: noktasal damarlar, beyaz halka: normal dudak firkete kapillerlerinin keilit odağına doğru radyal dağılımı, siyah benek: beyaz yapısız alan, beyaz oklar: yapısız kirli sarı pigmentasyonlar (patern 1)

Şekil 6: Aktinik Keilit Dermoskopik Fotoğrafı



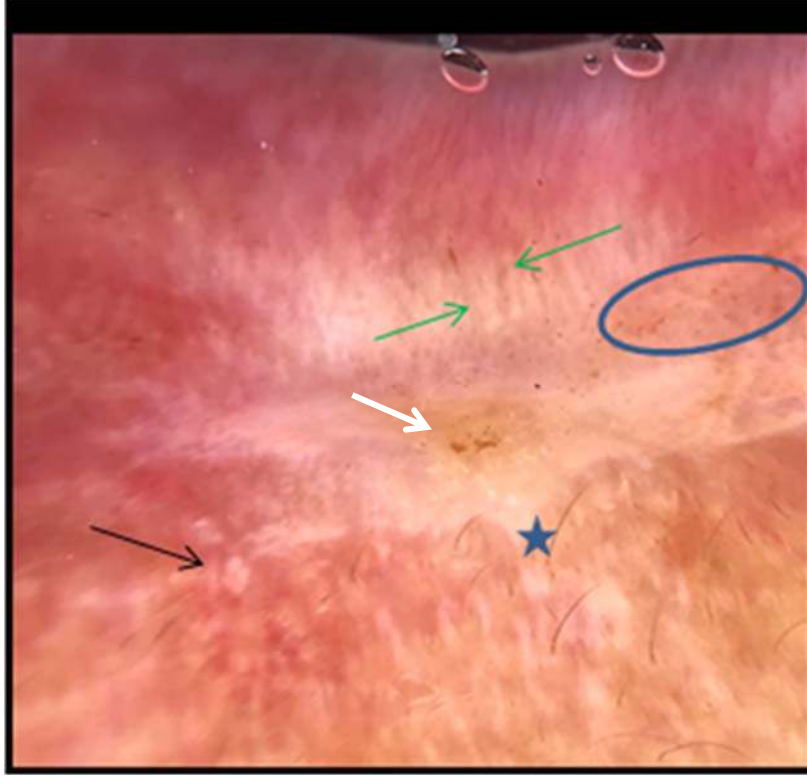
Beyaz ok: santral skuam, kırmızı ok: küme noktasal damarlar, mavi oklar: radyal, beyaz kılıflı firkete damarlar, mavi yıldız: livid renk, mavi halka: biyopsi için mavi tükenmez kalem işaretleme (Patern2)

Şekil 7: Aktinik Keilit Dermoskopik Fotoğrafı



Beyaz ok: firkete damar, mavi ok: beyaz halka bulgusu (ortasında foliküler keratin tıkaç): hedef folikül, Siyah oklar: düzensiz vermilyon hattı, mavi halka: kullanılan ultrason jeli kaynaklı hava kabarcığı, sarı yıldız: livid renk

Şekil 8: Aktinik Keilit Dermoskopik Fotoğrafı (Patern1)



Siyah ok: rozet bulgusu, mavi halka: kümelenmiş noktasal damarlar, mavi yıldız: beyaz projeksiyon, yeşil oklar: normal dudak firkete kapillerlerinin keilit plağına doğru periferel radyal dağılımı, beyaz ok: santral skuamlı plak.

Şekil 9: Aktinik Keilit Dermoskopik Fotoğrafi



Sarı ok: skuam, beyaz artı: yapısız pigmentasyon beyaz ok: firkete damar, manyetik dalga dağılımında.

Şekil 10: Aktinik Keilit Dermoskopik Fotoğrafi



Sarı ok: skuam, beyaz ok:merkezi skuamlı plak, mavi halka ince uzun hairpin damarlar, kırmızı yıldız: livid renk

Şekil 11a: Aktinik Keilit Dermoskopik Fotoğrafi



Patern 1, manyetik dalgalar benzeri lezyona doğru dağılım gösteren hairpin damarlar

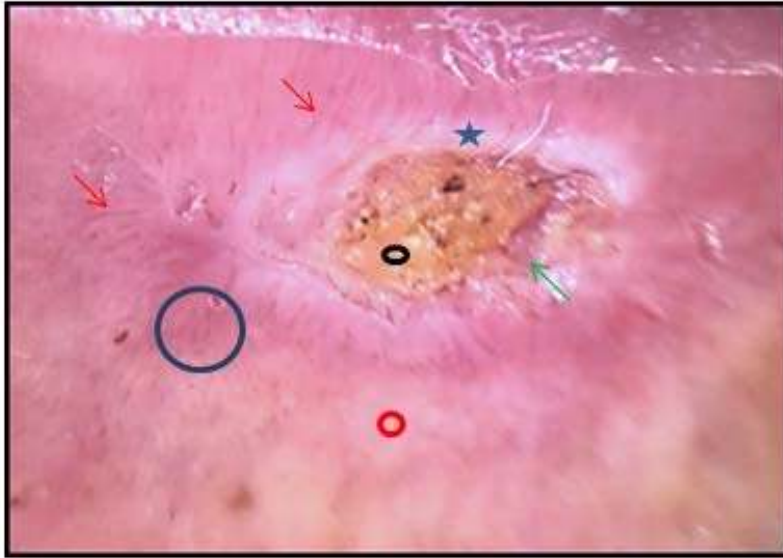
Şekil 11b: Mıknatıs ve demir tozu; manyetik dalgalar



Şekil 12a: Labial SHK kliniği



Şekil 12b: Labial SHK dermoskopisi (DermLite DL4 3gen)



Siyah halka: santral sarı beyaz skuam ve kurut, yeşil ok: ülser, mavi yıldız: santral beyaz düzensiz sınırlı ülsere plak, kırmızı oklar: periferel yerleşimli radyal(manyetik dalgaları andıran dağılımlı) firkete damarlar ve perivasküler beyaz kılıf, kırmızı halka: beyaz yapısız alan, mavi halka tümöre daha uzak periferel yerleşimde küme dağılımındaki noktasal damarlar

Aktinik keilit vakalarında, özellikle sarı keratin tıkaçları, beyaz halka ile çevrelenmiş targetoid folikül yapıları ve rozet işareti en sık olmak üzere, vermilyon dokusuna komşuluk eden foliküler dudak derisinde, keilit ile devamlılık gösteren fasyal aktinik keratoz bulguları saptanmıştır. Bulguların yüzdeleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Aktinik keilit ve labial skuamöz hücreli karsinomda vermilyon ile devamlılık gösteren komşu foliküler deri dermoskopik bulguları

	Histopatoloji		
	AK	SHK	Toplam
Foliküler Keratin Tıkaç	16 (%51,61)	2 (%20)	18 (%43,9)
Hedef Folikül (Beyaz Halka)	11 (%35,48)	1 (%10)	12 (%29,27)
Rozet Bulgusu	11 (%35,48)	2 (%20)	13 (%31,71)
Kırmızı Patlayan Yıldız Paterni	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2,44)
Kırmızı Psödoağ	5 (%16,13)	0 (%0)	5 (%12,2)
Skuam	5 (%16,13)	0 (%0)	5 (%12,2)
Çilek Paterni	1 (%3,23)	0 (%0)	1 (%2,44)
Anüler Granüler Gri / Kahverengi Noktalar	1 (%3,23)	0 (%0)	1 (%2,44)
Perifoliküler Kahverengi Romboidal Patern	2 (%6,45)	0 (%0)	2 (%4,88)

Aktinik keilit için iki dermoskopik model tanımlanmıştır. Birinci paternde (% 33) normal olan birbirine paralel yerleşimde bulunan ince ve uzun firkete dudak damarları nispeten korunduğu saptanmıştır. Santral, beyaz uzantılara sahip, düzensiz sınırlı, skuamlı beyaz plaklar ya da kurutlu erozyonların; beyaz bir zemin üzerinde kümelenmiş noktasal veya glomerüler damarlar, ve manyetik dalgalar benzeri yerleşim* gösteren radyal olarak dağılmış ince firkete, noktasal veya glomerüler damarlar ile çevrelendiği gözlenmiştir. İkinci model (% 67), tüm dudak boyunca baskın olarak ve özellikle sarı-beyaz skuamlı plak ya da erozyonların çevresinde, kümelenmiş glomerüler / noktalı damarlar olarak saptanmıştır (Şekil 3-11) (Tablo 8).

SHK'ların dermoskopisi, radyal olarak dağılmış firkete damarların (% 90) çevrelediği santral sarı-beyaz skuam, kurut ve kan lekesi içeren ülserasyonu desenini ortaya çıkarmıştır; daha periferel çevresel, tümörün daha düz/yassı bölümlerinde, beyaz arka planda kümelenmiş glomerüler ve noktasal damarlar saptandı (% 70) (Şekil 12) (Tablo 8).

Beyaz yapısız alanlar ve perivasküler beyaz kılıflar SHK' larda % 100, AK'lerde sırasıyla % 87 ve % 51 olarak gözlenmiştir(Şekil 3-12). Her iki grup için de görülen damar çeşitleri ve yüzdeleri tablo 7' de belirtilmiştir.

SHK vakalarının tümünde periferel yerleşimli damarlar saptanmış, yalnızca bir vakada ülser alanında da damarlar gözlenmiş ve diffüz damar dağılımı kategorisine alınmıştır (Şekil 12). AK vakalarında periferel yerleşimli damarlar, çoğunluğu tanımladığımız birinci paternde olmak üzere %67,74 oranında saptanmıştır. Hem radyal hem de küme dağılım yüksek oranda gözlenmiştir (Tablo 8).

Her iki grupta da klinik olarak saptanabilen kurut, sarı-beyaz skuam, ülser / yüzeyel erozyon, kan lekesi bulguları, dermoskopik olarak kendi içlerinde klinik muayene ile uyumlu oranda saptanmıştır (Tablo 8).

Vakalarımız arasında pigmente SHK saptanmamıştır. AK olgularında dudak dermoskopisinde bir kısmında değişik paternlerde kahverengi ve yapısız kahverengi ve kirli sarı yamasal pigmentasyonlar saptanmış olup her tip için yüzdeler Tablo 8'de belirtilmiştir .

Tablo 8. Aktinik keilit ve skuamöz hücreli karsinom dudak dermoskopi bulguları

	Histopatoloji		
	AK	SHK	Toplam
Sarı Beyaz Skuam	31 (%100)	10 (%100)	41 (%100)
Vermilyon Hat Kaybı	31 (%100)	5 (%50)	36 (%87,8)
Kurut	6 (%19,35)	9 (%90)	14 (%34,15)
Kan	4 (%12,9)	6 (%60)	10 (%24,39)
Ülser / Erozyon	8 (%25,81)	9 (%90)	13 (%31,71)
Beyaz Yapısız Alanlar	27 (%87,1)	10 (%100)	41 (%100)

Perivasküler Beyaz Kılıf*	16 (%51,61)	10 (%100)	36 (%87,8)
Nokta Damar	20 (%64,52)	7 (%70)	27 (%65,85)
Glomeruler Damar	30 (%96,77)	7 (%70)	37 (%90,24)
Çok Kısa Firkete Damar*	22 (%70,97)	1 (%10)	23 (%56,1)
Virgül Damar	4 (%12,9)	0 (%0)	4 (%9,76)
Lineer İrregüler Damar	5 (%16,13)	0 (%0)	5 (%12,2)
Firkete Damarlar	9 (%29,03)	9 (%90)	18 (%43,90)
Damarların Radyal Dağılımı	23 (%74,19)	10 (%100)	33 (%80,49)
Damarların Küme Dağılımı	23 (%74,19)	6 (%60)	29 (%70,73)
Diffüz Yerleşimli Damarlar	10 (%32,26)	1 (%10)	11 (%26,83)
Periferik Yerleşimli Damarlar	21 (%67,74)	9 (%90)	30 (%73,17)
İnce Çaplı Damarlar	31 (%100)	10 (%100)	41 (%100)
Arborizan Dallı Damarlar	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Beyaz Arka Planda Kırmızı	29 (%93,55)	10 (%100)	39 (%95,12)
Sütlü Kırmızı Arka Plan	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Livid Renk	9 (%29,03)	0 (%0)	9 (%21,95)
Balık Pulu Pigmentasyon	4 (%12,9)	0 (%0)	4 (%9,76)
Parmak İzi Pigmentasyon	1 (%3,23)	0 (%0)	1 (%2,44)
Globul Benzeri Pigmentasyon	1 (%3,23)	0 (%0)	1 (%2,44)
Paralel Pigmentsyon	4 (%12,9)	0 (%0)	4 (%9,76)
Yapısız Pigmentasyon	5 (%16,13)	0 (%0)	5 (%12,2)
Periferal Lineer (İnci Dizisi Gibi Dizilmiş) Kahverengi Globüller	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Gri Pigmentasyon	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Kahverengi Pigmentasyon	9 (%29,03)	0 (%0)	9 (%21,95)
Kirli sari Pigmentasyon*	5 (%16,13)	0 (%0)	5 (%12,2)

V. TARTIŞMA

Nonmelanom deri kanseri, aktinik keratoz, bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom gibi geniş bir tümör sınıfını belirtir ve bunlar açık tenli insanlarda en sık görülen kanserlerdir. Bu tümörler nadiren metastazlara bağlı ölüme neden olmakla birlikte, genellikle alttaki dokuları tahrip eder ve mümkün olan en erken aşamada çıkarılmalıdır. Dermoskopi genellikle çıplak gözle görülemeyen spesifik vasküler yapıların görselleştirilmesine izin vererek pigmente olmayan deri tümörlerinin klinik teşhisini iyileştirir. Sebase hiperplazi, seboreik keratoz, şeffaf hücreli akantoma, bowen hastalığı veya nodüler kistik bazal hücre karsinoma gibi çeşitli nonmelanositik pigmente olmayan deri tümörlerinin dermoskopik vasküler modelleri, çoğu durumda bir tanıya olanak tanıyan oldukça spesifiktir. Aktinik keratoz, piyojenik granülom veya nadir görülen adneksiyal tümörler gibi diğerleri, dermoskopi yardımıyla bile ayırt etmek zor olabilir. Bu nedenle, en uygun yönetim kararı vermeye yardımcı olmak için genel kurallar oluşturulmuştur[126]. Pigmente olmayan deri tümörlerinin bir kısmının paternleri tıpkı pigmente tümörlerde olduğu gibi tanımlanmıştır [127-130].

Dermoskopi, klinisyenin tanısal doğruluğunu arttırır ve malign ve malign olmayan deri tümörlerinin erken, iyileştirilebilir bir aşamada tanımlanmasında yardımcıdır. Dermoskopinin, eğitimli klinisyenler için, mukozada ortaya çıkan benign ile malign veya şüpheli lezyonları ayırt etmesinde de yararlı olabileceğine dair artan kanıtlar vardır ve lezyonudan biyopsi alınması gerekip gerekmediğine karar vermede de etkindir [128, 131-136].

Dermoskopi aslında, normal deriden göz kapakları, dudaklar, genital bölge ve anal bölgeler gibi mukozaya geçiş bölgelerinde bulunan lezyonların, ayrıca dilin dorsal yüzeyinde bulunan lezyonların incelenmesi için özellikle yararlı olabilir. Ancak mukozal yüzeylerin incelenmesi, zaman kısıtlılığı ve lojistik engeller nedeniyle, vücut deri muayenesi sırasında nadiren yapılır [137, 138]. Mukozal yüzeylerin pigmente ve apigmente lezyonlarının dermoskopik özellikleri sadece birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmaların azlığı nedeniyle, benign lezyonları şüpheli veya malign lezyonlardan ayırmak için dermoskopik kriterler iyi belirlenmemiştir ve yaygın kabul gören tanısal algoritmalar bulunmamaktadır[134, 138, 139].

Literatüre bakıldığında kronik aktinik keilitin güneş ışığına uzun süre veya aşırı maruziyet sonucu geliştiği görülmektedir. Genelde güneş yanığına kolay eğilim

gösteren açık tenli insanlarda bildirilmiştir. Açık hava uğraşları, meslekler bu problemle açık olarak ilişkilidir. Bu nedenle çiftçi dudağı, gemici, balıkçı dudağı şeklinde de isimlendirilmektedir . Kronik güneş ışığı maruziyeti olan ve immunitesi baskılanmış özellikle transplant alıcısı bir kişide alt dudak vermilyonunda kanser gelişme riski artmıştır. Güneş ışığı en önemli etyolojik faktör olmasına rağmen sigara kullanımı ve dudağın çeşitli irritasyon formlarının da premalign ve malign lezyonların gelişiminde önemli sekonder etkileri vardır [140-148]. Skuamöz hücreli karsinomlarda ise literatürlere göre neoplazilerin çoğu yüzeyleydir ,dudak yerleşiminde de en sık tutulum yaklaşık %90 oranında alt dudaktadır, üst dudakta %2-7 oranında gözlenir, yaş ortalaması 60-70 arasındadır ve erkek hakimiyeti vardır. Klinik olarak lezyon vermilyon sınırında gelişmiş ülser veya verrüköz kabarıklık şeklindedir [149-153]. Bizim çalışmamız sonucunda da ortalama yaş aktinik keilitli vakalarda 66.41 ± 13.35 ve skuamöz hücreli vakalarda $59,2 \pm 17,01$ bulunmuştur . Her iki grupta da hastaların çoğunluğunun erkek olduğu gözlenmiştir (AK'lerin %77,42'sı ve SHK'ların %70'i). En yaygın Fitzpatrick deri tipi III ve takiben tip II (geriye kalanların tümü) olmak üzere, tüm lezyonların açık deri tipli kişilerde ortaya çıktığı görülmüştür. AK'li hastaların% 35,48' inde güneş hasarı indikatörü fasiyal aktinik keratozlar tespit edilmiştir. Mevcut veya eski sigara içme yüzdesi % 44 kadar yüksek iken, düzenli alkol kullanımı toplamda % 2 bulunmuştur. Hastaların hepsinin dış mekanda çalıştıkları ve çoğunluğunun çiftçilik yaptığı gözlenmiştir (% 90).

Güneş maruziyeti nedeniyle literatürde en sık alt dudakta yerleşim gösteren, vermilyon bordürünü bozan yer yer erozyon ve pullanmalar yapan lezyonlar olarak literatürde bildirilmiştir. Yavaş geliştiği ve sıklıkla asemptomatik olduğu , erken ortaya çıkan klinik değişiklikleri düzgün yüzeyley ve lekeli soluk alanlar ile karakterize alt dudak vermilyonunda atrofi olan lezyonlar olduğu, lezyon ilerledikçe pürüzlü skuamli alanların vermilyonun kuru bölgelerinde olduğu bildirilmiştir. Kalınlaşan ve özellikle dudağın ıslak çizgisine doğru uzanım gösteren dudağın lökoplakisi benzeri lezyonlar bildirilmiştir [143, 148, 154-167]. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak AK'ler düz (% 100) ve sarı-beyaz skuamli (% 90), bozulmuş vermilion sınırına (% 100) neden olan lezyonlardı. Yüzeyley erozyonlar, kurutlar, fissürler ve dudakta ödem daha nadir olarak görülen klinik bulguları. SHK'larda vermilyon hattı kaybı, ancak tümör buraya yerleştiğinde infiltrate ettiğinde (% 50) gözlendi. Birçoğu düz (% 60) ve kurutlu ülser bulunduran lezyonlar olarak saptandı (% 90). Tümünde skuam ve endurasyon vardı, ancak endurasyon AK olgularında da % 6 olarak saptandı.

Literatürde dudak SHK dermoskopisinde nadir çalışma bulunmaktadır. Bir vaka raporunda [134] ve 22 hastalık bir retrospektif çalışmada (135) tanımlanan SHK dermoskopik bulguları radyal periferel hairpin damarlar ve kümesel noktasal glomerüler damarlar bulguları çalışmamızda bulunan bulgularla uyumludur[168, 169] (tablo). Çalışmamızda SHK'ların dermoskopisi, radyal olarak dağılmış firkete damarların (% 90) çevrelediği santral sarı-beyaz skuam, kurut ve kan lekesi içeren ülserasyonu desenini ortaya çıkarmıştır; daha periferel çevresel, tümörün daha düz/yassı bölümlerinde, beyaz arka planda kümelenmiş glomerüler ve noktasal damarlar saptandı (% 70) SHK vakalarının tümünde periferel yerleşimli damarlar saptanmış, yalnızca bir vakada ülser alanında da damarlar gözlenmiş ve diffüz damar dağılımı kategorisine alınmıştır .Bulgular literatürle uyumludur (Tablo 9).

Vessels	
Dotted	1 (5)
Hairpin	0
Linear irregular	6 (27)
Polymorphous	15 (68)
Small	18 (82)
Large	0
Small and large	4 (18)
Diffuse	11 (50)
Central	0
Peripheral	10 (45)
Clustered	1 (5)
Focused	3 (14)
Shiny white streaks	11 (50)
Scales	22 (100)
Diffuse	7 (32)
Peripheral	5 (23)
Central	7 (32)
Patchy	3 (14)
White circles	13 (59)
White halos	19 (86)
White structureless areas	20 (91)
Pinkish areas	12 (55)
Values are n (%).	

Tablo 9 : Benati ve ark. 2016, Dudak skuamoz hücreli karsinom damar yapıları bulguları

Aktinik keilit ile ilgili dermoskopik çalışma literatürde 3 vakalık hasta raporu dışında bulunmamaktadır[170]. Biz ilk kez , bu vakalarda iki farklı dermoskopik patern tanımladık. Birinci paternde (% 33) normal olan birbirine paralel yerleşimde bulunan ince ve uzun firkete dudak damarları nispeten korunduğu saptanmıştır. Santral, beyaz uzantılara sahip, düzensiz sınırlı, skuamlı beyaz plaklar ya da kurutlu

erozyonların; beyaz bir zemin üzerinde kümelenmiş noktasal veya glomerüler damarlar, ve manyetik dalgalar benzeri yerleşim* gösteren radyal olarak dağılmış ince firkete, noktasal veya glomerüler damarlar ile çevrelendiği gözlenmiştir. İkinci model (% 67), tüm dudak boyunca baskın olarak ve özellikle sarı-beyaz skuamli plak ya da erozyonların çevresinde, kümelenmiş glomerüler / noktalı damarlar olarak saptanmıştır. Literatürde de nadir olduğu bildirilen pigmente SHK vakalarımız arasında da saptanmamıştır[171].

Her iki grupta da klinik olarak saptanabilen kurut, sarı-beyaz skuam, ülser / yüzeysel erozyon, kan lekesi bulguları, dermoskopik olarak kendi içlerinde klinik muayene ile uyumlu oranda saptanmıştır. Bulgular literatürdeki klinik verilerle uyumludur[141, 142, 172, 173].

AK vakalarında, özellikle sarı keratin tıkaçları, beyaz halka ile çevrelenmiş targetoid folikül yapıları ve rozet işareti en sık olmak üzere, vermilyon dokusuna komşuluk eden foliküler dudak derisinde, keilit ile devamlılık gösteren literatürde tanımlanan fasyal aktinik keratoz bulguları saptanmıştır [174-181].

Aktinik keilitte mevcut görüş, keratinositlerin, neoplastik dönüşüm potansiyeline sahip bir epitel alanı oluşturan bir dönüşüm geçirmiş olmasıdır. Klinik özellikler arasında dağınık ve seyrek atrofik, erozif veya keratotik plaklar bulunur; bu da bazı bölgelerini veya tüm vermilion sınırını etkileyebilir [159] . Gomes ve ark. aktinik keilitte klinikopatolojik özelliklerin displazi derecesi ile ilişkili olmadığını göstermiştir[148]. Bu noktada dermoskopi, çalışmamızda tanımladığımız patern ve bulgulardan yararlanılarak, dudak malign ve premalign keratinositik deri tümörü tanısında klinik ve histopatoloji görüntü arasında önemli koordinasyon sağlar.

Bu çalışma sonucunda daha önce literatürde olmayan iki adet aktinik keilit paterni tanımlanmış, radyal hairpin damarların merkeze göre dağılan manyetik dalgalarla dağılım benzerliği nedeniyle (“magnet sign”) miknotis bulgusu adlandırması önermesi yapılmıştır. Artan büyüme faktörleri ile prekanseröz ve kanseröz lezyonun damarlanma artışı nedeniyle normal dudak damarlarının bu ezyonları yönelmesi ve proliferasyonu söz konusu olduğundan, miknotis odağına çekilen maddelere anlam olarak da benzetilmiş olduğundan bu adlandırmanın, çağrışım olarak da öğrenmeyi kolaylaştırıcı olabileceği düşünülmüştür.

Daha önce literatürde perivasküler beyaz “halo” olarak adlandırılan [169], histopatolojik olarak damar çevresindeki tümör keratinizasyonuna bağlı olduğu düşünülen, damar çevrelerindeki beyaz yapılar çalışmamızda da benzer oranlarda

SHK'larda gözlenmiş ancak şekillerinin firkete damarları kaplayacak şekilde olması nedeniyle "halo" yerine "kılıf" olarak adlandırılmasının daha doğru olacağı önerilmiştir.

Çalışmamızda, daha önce literatürde tanımlanmamış olan, ince dar açılı, kolları kısa u şeklinde damarlar tanımlanmıştır. Normal klinik incelemelerde kullanılan 10'luk büyütmede nokatasal/ biraz daha büyük lekeli/ glomerüler damarlarla olarak da adlandırılabilen bu damarlar, daha yakın ve odaklanmış incelendiğinde, hairpin(firkete) damarlarının kıvrıntılı uç kısımları olduğu gözlenmiştir. Bu damar paterni özellikle aktinik keilit lezyonlarında saptanmıştır. Çalışmamızda görülen damar yapılarının tümü ince çaplı olup literatürde bildirilen dudak dışında diğer bölgelerde yerleşimli keratinize deri tümörlerinde bildirilen damar çapları ile uyumludur[170, 182].

Bulgularımıza göre, dermoskopide alt dudaktaki lezyonlarda tanımladığımız patern ya da kriterlerin bir ya da daha fazlasını ortaya çıkması durumunda insizyonel punch biyopsisi erken tanı açısından önem arz etmektedir. Sonuç olarak dudak keratinositik tümörlerinin dermoskopik bulgularını tanımlayıcı çalışmamız; çalışmamızda saptanan ve açıklanan, dudak SHK' sinin ve AK' lerinin spesifik klinik ve dermoskopik özelliklerinin, klinisyenlere biyopsi kararı vermede ve biyopsi alınacak yeri tayin etmede rehberlik sağlayabileceği gösterilmiştir.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Dermoskopi, klinisyenin tanısal doğruluğunu artırır ve malign ve malign olmayan deri tümörlerinin erken, iyileştirilebilir bir aşamada tanımlanmasında yardımcıdır. Dermoskopinin, eğitilmiş klinisyenler için, mukozada ortaya çıkan benign ile malign veya şüpheli lezyonları ayırt etmesinde de yararlı olabileceğine dair artan kanıtlar vardır ve lezyonudan biyopsi alınması gerekip gerekmediğine karar vermede de etkindir.

Dermoskopi aslında, normal deriden göz kapakları, dudaklar, genital bölge ve anal bölgeler gibi mukozaya geçiş bölgelerinde bulunan lezyonların, ayrıca dilin dorsal yüzeyinde bulunan lezyonların incelenmesi için özellikle yararlı olabilir. Ancak mukozal yüzeylerin incelenmesi, zaman kısıtlılığı ve lojistik engeller nedeniyle, vücut deri muayenesi sırasında nadiren yapılır. Mukozal yüzeylerin pigmente ve apigmente lezyonlarının dermoskopik özellikleri sadece birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmaların azlığı nedeniyle, benign lezyonları şüpheli veya malign lezyonlardan ayırmak için dermoskopik kriterler iyi belirlenmemiştir ve yaygın kabul gören tanısal algoritmalar bulunmamaktadır.

Bu çalışma sonucunda daha önce literatürde olmayan iki adet aktinik keilit paterni tanımlanmış, radyal hairpin damarların merkeze göre dağılan manyetik dalgalara dağılım benzerliği nedeniyle ("magnet sign") miknatis bulgusu adlandırması önermesi yapılmıştır. Artan büyüme faktörleri ile prekanseröz ve kanseröz lezyonun damarlanma artışı nedeniyle normal dudak damarlarının bu lezyonları yönelmesi ve proliferasyonu söz konusu olduğundan, miknatis odağına çekilen maddelere anlam olarak da benzetilmiş olduğundan bu adlandırmanın, çağrışım olarak da öğrenmeyi ve uygulamayı kolaylaştırıcı olabileceği düşünülmüştür.

Daha önce literatürde perivasküler beyaz "halo" olarak adlandırılan [169], histopatolojik olarak damar çevresindeki tümör keratinizasyonuna bağlı olduğu düşünülen, damar çevrelerindeki beyaz yapılar, çalışmamızda da benzer oranlarda SHK'larda gözlenmiş ancak şekillerinin firkete damarları kaplayacak şekilde olması nedeniyle "halo" yerine "kılıf" olarak adlandırılmasının daha doğru olacağı önerilmiştir.

Çalışmamızda, daha önce literatürde tanımlanmamış olan, ince dar açılı, kolları kısa u şeklinde damarlar tanımlanmıştır. Normal klinik incelemelerde kullanılan 10'luk büyütmede nokatasal/ biraz daha büyük lekeli/ glomerüler damarlarla olarak da

adlandırılabilen bu damarlar, daha yakın ve odaklanmış incelendiğinde, hairpin(firkete) damarlarının kıvrıntılı uç kısımları olduğu gözlenmiştir. Bu damar paterni özellikle aktinik keilit lezyonlarında saptanmıştır.

Bulgularımıza göre, dermoskopide alt dudaktaki lezyonlarda tanımladığımız patern ya da kriterlerin bir ya da daha fazlasını ortaya çıkması durumunda insizyonel punch biyopsisi erken tanı açısından önem arz etmektedir. Sonuç olarak dudak keratinositik tümörlerinin dermoskopik bulgularını tanımlayıcı çalışmamız; çalışmamızda saptanan ve açıklanan, dudak SHK' sinin ve AK' lerinin spesifik klinik ve dermoskopik özelliklerinin, klinisyenlere biyopsi kararı vermede ve biyopsi alınacak yeri tayin etmede rehberlik sağlayabileceği gösterilmiştir.



VII. ÖZET

Giriş: Dermoskopi, klinisyenin tanısal doğruluğunu arttırır ve malign ve malign olmayan deri tümörlerinin erken, iyileştirilebilir bir aşamada tanımlanmasında yardımcı olan bir tanı yöntemidir. Dermoskopinin, eğitilmiş klinisyenler için, derinin yanı sıra mukozada ortaya çıkan benign ile malign veya şüpheli lezyonları ayırt etmesinde de yararlı olabileceğine dair artan kanıtlar vardır ve lezyonudan biyopsi alınması gerekip gerekmediğine karar vermede de etkindir.

Dermoskopi aslında, normal deriden göz kapakları, dudaklar, genital bölge ve anal bölgeler gibi mukozaya geçiş bölgelerinde bulunan lezyonların, ayrıca dilin dorsal yüzeyinde bulunan lezyonların incelenmesi için özellikle yararlı olabilir. Ancak mukozal yüzeylerin incelenmesi, zaman kısıtlılığı ve lojistik engeller nedeniyle, vücut deri muayenesi sırasında nadiren yapılır. Mukozal yüzeylerin pigmente ve apigmente lezyonlarının dermoskopik özellikleri sadece birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmaların azlığı nedeniyle, benign lezyonları şüpheli veya malign lezyonlardan ayırmak için dermoskopik kriterler iyi belirlenmemiştir ve yaygın kabul gören tanısal algoritmalar bulunmamaktadır.

En yaygın premalign dudak lezyonu olan aktinik keilit (AK), güneşe maruz kalmanın neden olduğu, dudak vermilyonunu etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır. AK, potansiyel malign bir hastalıktır ve dudak skuamöz hücreli karsinomasına (SHK) dönüşebilir. AK tanısı önemlidir; çünkü ilk klinik bulgular hafif ve belirsiz olup epitel ve bağ dokularındaki hasarın boyutunu her zaman yansıtmayabilir. Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (SHK), bazal hücreli karsinomdan sonra en sık görülen kutanöz malignansidir ve tipik olarak yaşlı, açık tenli kişilerde görülür. Özellikle, dudak SHK, tüm oral karsinomların % 20'sini temsil eder; dudak, en yüksek riskli anatomik bölgelerden biridir. Dudak skuamöz hücreli karsinomların (SHK) ve aktinik keilitin (AK) dermoskopik özellikleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Anatomik ve histolojik özellikleri normal deriden farklı olduğu için, dudakta lezyonların dermoskopik bulgularının belirlenmesi önem arz etmektedir.

Amacımız, labial SHK ile birlikte, AK'in dermoskopik bulgularını tanımlamak ve keratinositik labial tümörlü bu hastaların klinik ve demografik özelliklerini tanımlamaktır.

Yöntem: Ocak 2017 - Ağustos 2017 tarihleri arasında kliniğimize başvurup keratinosit labial tümör histopatolojik tanısı almış olan 41 hasta - 31 AK ve 10 SHK-araştırmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, klinik ve dermoskopik görüntüleri ve bulguları kaydedildi. Dermoskopik ve klinik özellikler değerlendirildi. İstatistiksel analiz SPSS v.21.0 kullanılarak yapıldı. Sürekli ve kategorik veriler sırasıyla ortalamalar $\pm$ SD ve yüzde olarak gösterildi. Gruplar arası farklılıkların karşılaştırılması için Bağımsız Örneklem T testi ve Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel önem düzeyi $p \leq 0.05$ olarak belirlendi.

Bulgular: Medyan yaş $66,41 \pm 13,35$ ve hastaların çoğunluğu erkek (% 76) idi. % 90'dan fazlası alt dudakta bulundu. En yaygın Fitzpatrick deri tipi III (% 66) ve takiben tip II idi. Aktinik keilitli hastaların % 35'inde eşlik eden fasiyal aktinik keratozlar tespit edildi. Mevcut veya eski sigara kullanımı oranı % 44 gibi yüksek iken, düzenli alkol kullanımı toplamda % 2 idi. Hepsi açık alanda çalışan işçiler, çoğunlukla çiftçilerdi (% 90). Aktinik keilitler düzdü (% 100) ve sarı-beyaz skuamli lezyonların (% 90) kötü tanımlanmış vermilyon sınırına (% 100) neden olduğu gözlemlendi ve dörtte birinde yüzeysel erozyon, kabuk, çatlak ve şişlik vardı. Skuamöz hücreli karsinomalarda, vermilyon hattı kaybı yalnızca tümör bu bölgeyi infiltre edildiğinde gözlemlenmiştir (% 50). Skuamöz hücreli karsinomaların birçoğu düz (% 60) ve kurutlu ülser içermekte idi (% 90). Tümünde skuam ve endurasyon vardı, ancak bununla birlikte endurasyon % 6 AK olgusunda da saptandı. Aktinik keilit için iki dermoskopik model tanımlandı. İlk paternde (% 33) normal paralel firkete dudak damarları nispeten korunmuştur. Etrafa doğru beyaz projeksiyonlar (uzantılar) içeren merkezi, düzensiz sınırlı, kurutlu erozyonlar veya skuamli beyaz plaklar; beyaz bir zemin üzerinde kümelenmiş noktasal veya glomerüler damarlar ve radyal olarak dağılmış ince firkete, noktalı veya glomerüler damarlar ile çevrelenmiştir. İkinci desen (% 67), tüm dudaklarda ve skuamli plaklar veya erozyonların çevresinde baskın olarak kümelenmiş glomerüler / noktasal damarlar idi. Skuamöz hücreli karsinomaların dermoskopisi, radyal olarak dağılmış firkete damarları (% 90) ile çevreleyen merkezi skuam, kurut ve ülserasyon paternini ortaya koydu ve çevresel daha yassı bölümlerde; kümelenmiş glomerüler ve noktasal damarlar saptandı (% 70). Beyaz yapısız alanlar ve perivasküler beyaz kılıflar skuamöz hücreli karsinomalarda % 100, aktinik keilitlerde sırasıyla % 87 ve % 51 idi.

Bu çalışma sonucunda daha önce literatürde olmayan iki adet aktinik keilit paterni tanımlanmış, radyal firkete damarların, merkeze göre dağılan manyetik dalgalara dağılım benzerliği nedeniyle (“magnet sign”) mıknatıs bulgusu adlandırması önermesi yapılmıştır. Artan büyüme faktörleri ile prekanseröz ve kanseröz lezyonun damarlanma artışı nedeniyle normal dudak damarlarının bu lezyonlaaı yönelmesi ve proliferasyonu, mıknatıs odağına çekilen maddelere anlam olarak da benzetilmiş olduğundan bu adlandırmanın, çağrışım olarak da öğrenmeyi ve uygulamayı kolaylaştırıcı olabileceği düşünülmüştür.

Daha önce literatürde perivasküler beyaz “halo” olarak adlandırılan [169], histopatolojik olarak damar çevresindeki tümör keratinizasyonuna bağlı olduğu düşünülen, damar çevrelerindeki beyaz yapılar, çalışmamızda da benzer oranlarda SHK’larda gözlenmiş ancak şekillerinin firkete damarları kaplayacak şekilde olması nedeniyle “halo” yerine “kılıf” olarak adlandırılmasının daha doğru olacağı önerilmiştir.

Çalışmamızda, daha önce literatürde tanımlanmamış olan, ince dar açılı, kolları kısa u şeklinde damarlar tanımlanmıştır. Normal klinik incelemelerde kullanılan 10’luk büyütmede nokatasal/ biraz daha büyük lekeli/ glomerüler damarlarla olarak da adlandırılabilen bu damarlar, daha yakın ve odaklanmış incelendiğinde, hairpin(firkete) damarlarının kıvrıntılı uç kısımları olduğu gözlenmiştir. Bu damar paterni özellikle aktinik keilit lezyonlarında saptanmıştır.

Sonuç: Bildiğimiz kadarıyla, bu, aktinik keilitin ilk tanımlayıcı dermoskopik çalışmasıdır. Çalışmamız bir mukokutanöz geçiş bölgesi olan dudakta yerleşen lezyonlarda da dermoskopinin tanıya yardımcı anlamlı bilgiler sağlayabileceğini göstermiş olup, bu özel bölgede yerleşen lezyonların yönetiminde de klinikte rutin dermoskopik incelemeden faydalanılabileceğini ortaya koymuştur. Ayırıcı tanı ve bulguların özgüllüğü açısından dudak yerleşimli farklı lezyonlar için de tanımlayıcı çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Aktinik keilit, labial, dudak, skuamöz hücreli karsinom, dermoskopi, dermatoskopi.

VIII. İNGİLİZCE ÖZET

SUMMARY

Introduction: Dermoscopy increases the clinician's diagnostic accuracy and may allow the recognition of malignant and pre-malignant skin tumors at an early, curable stage. There is increasing evidence that dermoscopy may also be helpful for formally trained clinicians to differentiate benign from malignant or suspicious lesions arising in the mucosa and decide whether or not a lesion should be biopsied .

Dermoscopy actually can be especially useful for the examination of lesions located in the transition areas from the normal skin to the mucosa, such as the eyelids, lips, and genital and anal regions, as well as lesions located on the dorsal surface of the tongue but the examination of mucosal surfaces is infrequently performed during total body skin examination, due to time constraints and logistic barriers. The dermoscopic features of pigmented and nonpigmented lesions of the mucosal surfaces have been evaluated only in a few studies. Thus, dermoscopic criteria to differentiate benign lesions from suspicious or malignant lesions are not well established and there are no widely accepted diagnostic algorithms.

Actinic cheilitis (AC), the most common premalignant lip lesion, is an inflammatory disease caused by sun exposure that affects the lip vermilion. AC is a potentially malignant disorder or an incipient form of carcinoma that may develop into squamous cell carcinoma (SCC) of the lips. The diagnosis of AC is important because the initial clinical manifestations are subtle and do not necessarily reflect the extent of damage to the epithelial and connective tissues. Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) is the second most common cutaneous malignancy after basal cell carcinoma,^{1–3} and typically occurs in older, fair-skinned individuals. In particular, SCC of the lip represents 20% of all oral carcinomas, with the lip being one of the most high-risk anatomical sites. Little is known about dermoscopic features of lip squamous cell carcinomas (SCC) and actinic cheilitis (AC). Identification of the dermoscopic findings of lesions located on the lips are important, since its anatomic and histologic features are unique.

Aim: Our objective is to describe dermoscopic findings of AC in conjunction with labial SCC and to describe the clinical and demographical features of this patients with keratinocytic labial tumor.

Method: Patients referred to our clinic and detected in the field study from January 2017 to August 2017 in whom we had the presumptive diagnosis of keratinocyte labial tumor were collected. After saving demographical data, clinical and dermoscopic images and findings of patients, histopathological confirmation was done for the patients who accept the labial skin biopsy after their informed consent and a total of 41 patients with histopathologically confirmed labial keratinocytic lesion, 31 AC and 10 SCC, were included in the study. Dermoscopical and clinical features were evaluated. Statistical analysis was performed using SPSS v.21.0. Continuous and categorical data are shown as means $\pm$ SD and percentages, respectively.

Results: The median age was $66,41 \pm 13,35$ and the majority were male (76%). More than 90% were located on the lower lip. The most common Fitzpatrick skin type was type III (66%), and the rest was type II. Facial actinic keratoses were found in 35% of the patients with AC. Current or exsmoking was high as 44%, while regular alcohol use was 2% in total. All were outdoor workers, mostly farmers (90%). ACs were flat (100%) and yellow-white scaly lesions (90%) causing ill-defined vermillion border (%100) and one-fourth had superficial erosions, crusts, fissures and swelling. In SCCs, vermillion line loss was observed only when it was infiltrated (50%). Most were flat (60%) and ulcerated with crusts (90%). All had scales and induration, however induration also detected in 6% AC case. We described two dermoscopic patterns for AC. First (33%), the normal parallel hairpin lip vessels were relatively preserved. The central, irregularly bordered, crusted erosions or scaly white plaques with white projections were surrounded by clustered dotted or glomerular vessels on a white background and radially distributed fine hairpin, dotted or glomerular vessels. The second pattern (67%) was clustered glomerular / dotted vessels dominant on the entire lips and around the scaly plaques or erosions. Dermoscopy of SCCs revealed the pattern of central scale, crust and ulceration surrounded by radially distributed hairpin vessels (90%) and peripherally, in the more flat sections; clustered glomerular and dotted vessels (70%). White structureless areas and perivascular white coats were % 100 in SCCs, while 87% and 51% in ACs , respectively.

As a result of this study, two actinic cheilitis patterns, which were not previously described in the literature, have been described. Radial hairpin vessels have been proposed to be named as "magnet sign" due to the similarity of magnetic wave distribution to the center. Normal lip vessels are proliferated and directed to the erosions due to the increased growth factors leading increased vascularity of precancerous and cancerous lesions. It is thought that this naming can also facilitate learning and application of the finding in the routine dermoscopic examination since the distribution of vessels going into lesion resembles magnetic waves.

The white structures in the vascular periphery related to the tumor keratinization around the vessel histologically, which previously referred to as perivascular white "halo" in the literature [169], have been observed in SHK at similar rates in our study too, but "perivascular white sheath" is suggested to be more accurate than "halo" as the name for this finding.

In our study, narrow narrow angled veins with short limbs were defined, which were not previously described in the literature. These vessels, which can also be termed nocartil / slightly larger stained / glomerular vessels, used in normal clinical studies, were observed to have curled end portions of hairpin vessels when examined more closely and in focus. This vessel pattern was found especially in actinic cheilitis lesions.

Conclusion: To our knowledge, this is the first descriptive dermoscopic study of the actinic cheilitis. Our study demonstrates the specific clinical and dermoscopic features of AC that differ from SCC will guide clinicians to perform biopsy.

Key Words: Actinic cheilitis, labial, lip, squamous cell carcinoma, dermoscopy, dermatoscopy

IX. EKLER

Ek 1; Etik kurul onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 09/01/2017-E.1925



T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu

Sayı : 20478486-050.06.04-
Konu : Kararlar

Sayın Prof. Dr. M.Turhan ŞAHİN

"Dudak yerleşimli keratinositik tümörlerde dermoskopik bulgular: aktinik keilit, intraepidermal karsinom ve skuamöz hücreli karsinom dermoskopisi "başlıklı dosyanız görüşülmüş, bilimsel ve etik açıdan uygun bulunmuştur. Karar Formu ektedir.
Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Zeki ARI
Kurul Başkanı

Ek: Mustafa Turan Şahin - Dudak yerleşimli ... (1 sayfa)

Adres:Manisa Celal Bayar Üniversitesi Uncahoruklu Kampüsü Manisa
Telefon:(0 254) 3238556 Faks:(0 254) 3231666
E-Posta:etik@cbu.edu.tr Elektronik Ağı:http://etik.cbu.edu.tr

Bügi İçin: İla Kİlan
Uyvan: Vort Masurama ve Kontrol
İletim: 10/01/2017



Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

T.C.
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu
Karar Formu

KARAR TARİH / NO	04 / 01 / 2017 / 20.478.486 -				
ARAŞTIRMANIN ADI	Dudak yerleşimli keratinositik tümörlerde dermoskopik bulgular: aktinik keilit, intraepidermal karsinom ve skuamöz hücreli karsinom dermoskopisi				
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. Mustafa Turhan ŞAHİN - MCBÜ Dermatoloji AD				
ARAŞTIRMA EKİBİ	Dr. Fatmagül Gülbaşaran,- Prof. Dr. Peyker Temiz				
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	UZMANLIK TEZİ ☒	YÜKSEK LİSANS--DOKTORA TEZİ ☐	AKADEMİK AMAÇLI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	28 / 12 / 2016 / Tarih ve 383 sayılı; araştırma dosyası				
KARAR BİLGİLERİ	Araştırma dosyası incelenmiş, bilimsel ve etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir				
Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile ilişkisi Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye	Ünvanı /Adı /Soyadı	Araştırma ile ilişkisi Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye
Prof. Dr. Zeki ARI Tıbbi Biyokimya AD	☒	☐	Doç. Dr. Ayşen TÜREDİ YILDIRIM Çocuk Hematolojisi	☐	☐
Doç. Dr. Erol OZAN Psikiyatri AD	☐	☐	Yrd. Doç. Dr. Selim ALTAN Tıbbi Etik AD	☐	☐
Doç. Dr. Beyhan Cengiz ÖZYURT Halk Sağlığı AD	☐	☐	Yrd. Doç. Dr. Dilek ÇEÇEN Cerrahi Hemşireliği AD	☐	☐
Doç. Dr. Tuğba ÇAVUŞOĞLU Farmakoloji AD	☐	☐	Mukadder YILMAZER Avukat	☐	☐
Doç. Dr. Serdar TOK BESYO	☐	☐	İhsan AVCI Sivil Üye	☐	☐
Etik Kurulumuzun kararı yukarda belirtilmiştir. <u>Araştırmanız Her Hangi Bir Aşamada Etik Kurulumuzun "İzleme - Denetleme" Görevi Gereği Lüzumu Halinde Haberli / Habersiz Olarak Denetlenebilir.</u> Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname - Bölüm E kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim. Prof. Dr. Zeki ARI Başkan					

Ek 2, Hasta bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

ÇALIŞMANIN ADI (Araştırma başvuru formunda bölüm A.2’de yer alan araştırma adı kullanılmalıdır.)

:

Dudak yerleşimli tümörlerde dermoskopik bulgular

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Çalışma amacıyla yapılan normal muayeneniz sırasında istenilen tetkikleriniz dışındaki tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyicisi tarafından karşılanacak; size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI :

Dudakta yerleşen tümörler, erken evrede klinik olarak farklı hastalık ve durumlarla karışabilmektedir. Bu tümörlerin erken tanı ve tedavisi, hastalık yayılmasını önlemek için gereklidir. Dudak tümörlerinin tanısında rutin olarak hastadan deri örneği alınarak patolojik inceleme yapılmaktadır. Dermoskopi ise hastaya hiçbir şekilde girişim yapılmadan, zarar vermeden, deri üzerinden incelemeyi sağlayan bir çeşit mikroskoplu tanı cihazı olup, özellikle deri tümörleri tanısında kullanılmaktadır. Bu çalışmada, dudakta bir tümör çeşidi mevcut hastalarda dermoskopik inceleme yapılarak; hastaların histopatolojik tanıları ile kaydedilen dermoskopik özellikleri karşılaştırılarak hastalığın ayırd edici tipik dermoskopik özellikleri belirlenmeye çalışılacaktır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Dermatoloji polikliniğine geldiğiniz gün, hastalığınızın teşhis ve tedavisi amacıyla rutin yapılacak olanların dışında, bu araştırma kapsamında sadece dermoskopi yapılacaktır. Bu çalışmada, muayene edildiğiniz gün olmak üzere sadece bir kez, derinizdeki hastalıklı bölgeye, bir çeşit gelişmiş büyüteçli bir cihaz olan dermoskopi (fotoğraf 1’de görüldüğü gibi) ile bakılacaktır ve cildinize yönelik bir girişim ya da müdahale olmayıp, size herhangi bir zararı, ağrı-acısı bulunmamaktadır.



Fotoğraf 1:
dermoskop

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Dudakta yerleşen keratinositik tümörlerin erken döneminde gözle tanı konulması zor olabilen bir hastalık olduğundan, ikinci bir tanı yöntemi olarak dermoskopi kullanılması, hastalığınıza erken tanı konulmasında katkı sağlayabilmektedir.

GÖNÜLLÜYE UYGULANACAK İŞLEMLERİN OLASI ZARARLARI NELERDİR?

Dermoskopi hastaya hiçbir şekilde girişim yapılmadan, zarar vermeden, deri üzerinden cihaz tutularak ve cihaza gözle bakılarak incelemeyi sağlayan bir çeşit büyüteçli tanı cihazı olup hiç bir zararı bulunmamaktadır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Öncelikle bu bilgiler bu araştırma sonucunda ortaya çıkacak olan makale ve tezde kullanılabilir. Kişisel bilgileriniz kesinlikle başka kurum ya da şahıslar ile paylaşılmayacaktır. (Hukuki, yasal zorunluluklar hariç).

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

1. Dr. Fatmagül Gülbaşaran 05557221694, Celal Bayar Üniversitesi , Dermatoloji AD

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

<i>Gönüllü Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Veli / Vasinin Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Tanık¹ Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Araştırmacı² Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

Ek 3; Çalışma uygulama formu

ÇALIŞMA FORMU

Ad-Soyad :

Adres:

Hasta No :

Protokol :

Başvuru Tarihi:

Telefon:

Cinsiyet :

Doğum yılı / yaş :

Boy:

Kilo:

BKİ:

Deri Tipi* (* Fitzpatrick Deri Tipleri) :

Dermatolojik muayene :

lezyon lokalizasyonu:

Ek dermatolojik hastalık :

Multiple Aktinik keratozlar, SCC, BCC, MM varlığı/hikayesi:

Sigara kullanımı (paket-yıl) :

Alkol (kadeh-yıl):

Dermoskopik özellikler:

Histopatolojik Tanı ve Bulgular:

X. KAYNAKLAR

1. Shimizu, H., Dermoscopic features of actinic keratosis and follow up with dermoscopy: a pilot study. *Acta Derm Venereol*, 2014. 41(6): p. 487-93
2. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:571.
3. Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:1877.
4. Seidenari S, Longo C, Giusti F, Pellacani G. Clinical selection of melanocytic lesions for dermoscopy decreases the identification of suspicious lesions in comparison with dermoscopy without clinical preselection. *Br J Dermatol* 2006; 154:873.
5. Simionescu O, Dumitrescu D, Costache M, Blum A. Dermatoscopy of an invasive melanoma on the upper lip shows possible association with Laugier-Hunziker syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:S105.
6. Longo C, Scope A, Lallas A, et al. Blue lesions. *Dermatol Clin* 2013; 31:637.
7. Rensing, M., Diagnosing squamous cell carcinoma of the lip using dermoscopy. *J Oral Pathol Med*, 2017. 76(2s1): p. S82-s83.
8. Esclamado RM, Fritz MA. Lip Cancer in Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD(eds) *Head and Neck Surgery-Otolaryngology* Lippincott Williams and Wilkins , Philadelphia ,4th edt, 2006, p 1535-1549.
9. Picascia D, Robinson JK. Actinic cheilitis:A review of the etiology, differential diagnosis, and treatment *J Am Acad Dermatol* 1987;17:255-264.
10. Balogh K, Pantowitz L. Mouth, nose and paranasal sinuses In: *Histology for Pathologists*, Mills SE Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 3rd edt, 2007, p403-431.
11. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Waal. *Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa. WHO International Classification of Tumours*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 1997.
12. Neville B, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Epithelial Pathology in Oral and Maxillofacial Pathology*, Saunders Elsevier ,3rd edt, 2009, p362-452.

13. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. Ulcerative conditions, White lesions In: Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations, Elsevier Science, 4th ed, 2003, p23-109.
14. Main JHP, Pavone M. Actinic cheilitis and carcinoma of the lip. J Can Dent Assoc 1994; 60(2): 113–116.
15. Perez-Ordóñez B, Beauchemin M and Jordan RCK. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Pathol 2006;59:445-453
16. King GN, Healy CM, Glover MT, Kwan JT, Williams DM, Leigh IM, et al. Increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renal-transplant recipients. N Engl J Med. 1995;332:1052–1057.
17. Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. Oral Dis 2004;10:212-216.
18. Cataldo E, Doku H C, Solar Cheilitis. J Dermatol Surg Oncol 1981;7(12): 989-995.
19. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Neoplasia. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. (eds). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Elsevier Saunders, Philadelphia, 7th ed. 2005: p269-342.
20. Kirkham N, Tumors and Cysts of Epidermis In: Lever's Histopathology of the skin, Lippincott-Raven Philadelphia 1997, 8th ed, p 685-746.
21. Martinez A, Brethauer U, Borlando J, Spencer ML, Rojas IG. Epithelial expression of p53, mdm-2 and p21 in normal lip and actinic cheilitis. Oral Oncology 2008; 44(9):878-883.
22. Rojas IG, Martinez A, Pineda A, Spencer ML, Jiménez M, Rudolph MI. Increased mast cell density and protease content in actinic cheilitis. J Oral Pathol Med 2004;33:567-573.
23. Visscher JGAM, van der Waal I. Etiology of cancer of the lip. A review. Int J Oral Maxillofac Surg 1998; 27:199-203.
24. Cavalcante AS, Anbinder AL, Carvalho YR, Actinic cheilitis: clinical and histological features. J Oral Maxillofac Surg 2008; 66(3):498-503.
25. Moller R, Reymann F, Hou-Jensen K, Metastases in dermatological patients with squamous cell carcinoma. Arch Dermatol 1979, 115:703-705.
26. Schmitt CK, Folsom TC. Histological evaluation of degenerative changes of the lower lip. J Oral Surg 1968, 26:51-56.

27. Takata M, Saida T. Early cancers of the skin: clinical , histopathological , and molecular characteristics. *Int J Clin Oncol* 2005; 10: 391-397.
28. Heaphy MR Jr, Ackerman AB. The nature of solar keratosis : a critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:138-150.
29. Ackerman AB. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Archives of Dermatology* 2003; 139: 1216-1217.
30. Weedon D, Marks R, Kao GF, Harwood CA. Keratinocytic tumours In: Leboit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A (eds), *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Skin Tumours* , IARC Press Lyon 2005, p.9-47.
31. Pimentel DRN, Michalany N, Alchorne M, Abreu M, Borra RC, Weckx L. Actinic cheilitis: histopathology and p53. *J Cutan Pathol* 2006; 33:539-544.
32. Mortier L, Marchetti P, Delaporte E et al. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma of the skin correlates with deletion of the 9p21 region encoding the p16(INK4a) tumor suppressor. *Cancer Lett* 2002; 176:205-214.
33. Gologan O, Barnes EL, Hunt JL. Potential diagnostic use of p16INK4a, a new marker that correlates with dysplasia in oral squamoproliferative lesions. *Am J Surg Pathol* 2005;29:792–796.
34. Berhane T, Halliday GM, Cooke B, Barnetson RSC. Inflammation is associated with progression of actinic keratosis to squamous cell carcinomas in humans. *British Journal of Dermatology* 2002; 146: 810-815.
35. Payne TE. An evaluation of actinic blocking agents for the protection of lip mucosa. *J Am Acad Dent Assoc* 1976; 92: 409-411.
36. Rosai J. Oral cavity and oropharynx In: Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*, Mosby, 9 th ed. 2004: p247-277.
37. Allen DC. Head and Neck cancer In *Histopathology Reporting* Springer-Verlag London Limited 2nd ed, 2006.p 101-155.
38. Barnes L, Verbin RS, Guggenheimer J. Cancer of the oral cavity and oropharynx In *Surgical Pathology of the Head and Neck*, Marcel Dekker 2 nd ed, 2001,p 369-415
39. Greer RO, Savid JS. The Oral Cavity. In: Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, Livolsi VA, Wick MR. (eds) *Silverberg's Principles and Practice of Surgical*

Pathology and Cytopathology, Churchill Livingstone Elsevier, 4 th ed. 2006: p1137-1202

40. Brenn T, Mckee PH. Tumors of the surface epithelium In: Mckee PH, Calonje JE, Granter SR(eds) Pathology of the Skin with Clinical Correlations, Elsevier Mosby, 3rd ed. 2005:p 1153-1240.
41. Frierson HF Jr, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. Hum Pathol. 1986;17(4):346-354.
42. Slootweg PJ, Eveson JW, Oral Cavity and Oropharynx In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D(eds) World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours , IARC Press Lyon 2005, p163-209.
43. Hwang K, Lee S. Mucoepidermoid carcinoma on the upper lip vermilion : a clinical report. J Craniofac Surg 2007;18(2):445-448.
44. Piatelli A. Pleomorphic rhabdomyosarcoma of the upper lip in adult patient. Acta Stomatol Belg 1991;88:57-64.
45. Banuls J, Botella R, Sevilla A, et al. Leiomyosarcoma of the upper lip. Int J Dermatol 1994;33:48-49.
46. Bailey BM. A rare malignant connective tissue tumour arising in the upper lip. Br J Oral Surg 1983 ;21(2):129-135.
47. Hsu CK, Lee JY, Yu CH, Hsu MM, Wong TW. Lip verrucous carcinoma in a pregnant woman successfully treated with carbon dioxide laser surgery. Br J Dermatol 2007 ;157(4):813-815.
48. Zeina B, Sakka N, Mansoor S, <http://emedicine.medscape.com/article/1101695- Overview>
49. Ellis GL, Corio RL. Spindle cell carcinoma of the oral cavity. A clinicopathologic assessment of fifty-nine cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1980 ;50(6):523-533.
50. Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzschuh J, Horny HP. Desmoplastic Squamous Cell Carcinoma of Skin and Vermilion Surface A Highly Malignant Subtype of Skin Cancer Cancer 1997;79(5): 915-919.
51. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. J Am Acad Dermatol 2010; 63:377.

52. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:361.
53. Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, et al. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol* 2004; 140:1485
54. Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, Agero AL, et al. Differences between polarized light dermoscopy and immersion contact dermoscopy for the evaluation of skin lesions. *Arch Dermatol* 2007; 143:329.
55. Gewirtzman AJ, Saurat JH, Braun RP. An evaluation of dermoscopy fluids and application techniques. *Br J Dermatol* 2003; 149:59.
56. Wang SQ, Dusza SW, Scope A, et al. Differences in dermoscopic images from nonpolarized dermoscope and polarized dermoscope influence the diagnostic accuracy and confidence level: a pilot study. *Dermatol Surg* 2008; 34:1389.
57. Anderson RR. Polarized light examination and photography of the skin. *Arch Dermatol* 1991; 127:1000.
58. Pan Y, Gareau DS, Scope A, et al. Polarized and nonpolarized dermoscopy: the explanation for the observed differences. *Arch Dermatol* 2008; 144:828.
59. Agero AL, Taliercio S, Dusza SW, et al. Conventional and polarized dermoscopy features of dermatofibroma. *Arch Dermatol* 2006; 142:1431.
60. Marghoob AA, Cowell L, Kopf AW, Scope A. Observation of chrysalis structures with polarized dermoscopy. *Arch Dermatol* 2009; 145:618.
61. Braun RP, Scope A, Marghoob AA. The "blink sign" in dermoscopy. *Arch Dermatol* 2011; 147:520.
62. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:679.
63. Massi D, De Giorgi V, Soyer HP. Histopathologic correlates of dermoscopic criteria. *Dermatol Clin* 2001; 19:259.
64. Ferrara G, Argenziano G, Soyer HP, et al. Dermoscopic-pathologic correlation: an atlas of 15 cases. *Clin Dermatol* 2002; 20:228.
65. Cabo H. Estructuras y colores. In: *Dermatoscopia*, Cabo H (Ed), Ediciones Journal, Buenos Aires 2008. Vol 364.
66. Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:109.

67. Braun RP, Rabinovitz HS, Krischer J, et al. Dermoscopy of pigmented seborrheic keratosis: a morphological study. *Arch Dermatol* 2002; 138:1556.
68. Scope A, Benvenuto-Andrade C, Agero AL, Marghoob AA. Nonmelanocytic lesions defying the two-step dermoscopy algorithm. *Dermatol Surg* 2006; 32:1398.
69. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:361.
70. Menzies SW, Kreusch J, Byth K, et al. Dermoscopic evaluation of amelanotic and hypomelanotic melanoma. *Arch Dermatol* 2008; 144:1120.
71. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:377.
72. Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, et al. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. *Arch Dermatol* 2004; 140:1485.
73. Pan Y, Chamberlain AJ, Bailey M, et al. Dermatoscopy aids in the diagnosis of the solitary red scaly patch or plaque-features distinguishing superficial basal cell carcinoma, intraepidermal carcinoma, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:268.
74. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:67.
75. Ka VS, Clark-Loeser L, Marghoob AA. Vascular pattern in seborrheic keratoses and melanoma. *Dermatol Surg* 2004; 30:75.
76. Pizzichetta MA, Canzonieri V, Massone C, Soyer HP. Clinical and dermoscopic features of porokeratosis of Mibelli. *Arch Dermatol* 2009; 145:91.
77. Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2006; 155:951.
78. Soyer HP, Smolle J, Hödl S, et al. Surface microscopy. A new approach to the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Am J Dermatopathol* 1989; 11:1.
79. Forsea AM, Tschandl P, Zalaudek I, et al. The impact of dermoscopy on melanoma detection in the practice of dermatologists in Europe: results of a pan-European survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31:1148.

80. Engasser HC, Warshaw EM. Dermoscopy use by US dermatologists: a cross-sectional survey. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:412.
81. Murzaku EC, Hayan S, Rao BK. Methods and rates of dermoscopy usage: a cross-sectional survey of US dermatologists stratified by years in practice. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:393.
82. Burbidge T, Davidson W, Robertson L. Dermoscopy use by Canadian dermatologists and dermatology residents: a cross sectional nationwide study. *Br J Dermatol* 2017.
83. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, et al. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134:1563.
84. Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001; 137:1343.
85. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* 2008; 159:669.
86. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002; 3:159.
87. Carli P, de Giorgi V, Chiarugi A, et al. Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:683.
88. Bono A, Tolomio E, Trincone S, et al. Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter $\leq$ 3 mm. *Br J Dermatol* 2006; 155:570.
89. Bono A, Bartoli C, Cascinelli N, et al. Melanoma detection. A prospective study comparing diagnosis with the naked eye, dermoscopy and telespectrophotometry. *Dermatology* 2002; 205:362.
90. Stanganelli I, Serafini M, Bucchi L. A cancer-registry-assisted evaluation of the accuracy of digital epiluminescence microscopy associated with clinical examination of pigmented skin lesions. *Dermatology* 2000; 200:11.

91. Argenziano G, Catricalà C, Ardigo M, et al. Dermoscopy of patients with multiple nevi: Improved management recommendations using a comparative diagnostic approach. *Arch Dermatol* 2011; 147:46.
92. Zalaudek I, Docimo G, Argenziano G. Using dermoscopic criteria and patient-related factors for the management of pigmented melanocytic nevi. *Arch Dermatol* 2009; 145:816.
93. Westerhoff K, McCarthy WH, Menzies SW. Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy. *Br J Dermatol* 2000; 143:1016.
94. Bowling J, Argenziano G, Azenha A, et al. Dermoscopy key points: recommendations from the international dermoscopy society. *Dermatology* 2007; 214:3.
95. Zalaudek I, Argenziano G, Soyer HP, et al. Three-point checklist of dermoscopy: an open internet study. *Br J Dermatol* 2006; 154:431.
96. Dolianitis C, Kelly J, Wolfe R, Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2005; 141:1008.
97. Menzies SW, Emery J, Staples M, et al. Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care: a sequential intervention trial. *Br J Dermatol* 2009; 161:1270.
98. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:467.
99. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, et al. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol* 2008; 159:331.
100. Altamura D, Avramidis M, Menzies SW. Assessment of the optimal interval for and sensitivity of short-term sequential digital dermoscopy monitoring for the diagnosis of melanoma. *Arch Dermatol* 2008; 144:502.
101. Robinson JK, Nickoloff BJ. Digital epiluminescence microscopy monitoring of high-risk patients. *Arch Dermatol* 2004; 140:49.

102. Menzies SW, Gutenev A, Avramidis M, et al. Short-term digital surface microscopic monitoring of atypical or changing melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2001; 137:1583.
103. Holz RW. Exchange diffusion of dopamine induced in planar lipid bilayer membranes by the ionophore X537A. *J Gen Physiol* 1977; 69:633.
104. Kittler H, Guitera P, Riedl E, et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol* 2006; 142:1113.
105. Lallas A, Zalaudek I, Argenziano G, et al. Dermoscopy in general dermatology. *Dermatol Clin* 2013; 31:679.
106. Carli P, De Giorgi V, Crocetti E, et al. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997-2001. *Br J Dermatol* 2004; 150:687.
107. Terushkin V, Warycha M, Levy M, et al. Analysis of the benign to malignant ratio of lesions biopsied by a general dermatologist before and after the adoption of dermoscopy. *Arch Dermatol* 2010; 146:343.
108. Skvara H, Teban L, Fiebiger M, et al. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol* 2005; 141:155.
109. Binder M, Schwarz M, Winkler A, et al. Epiluminescence microscopy. A useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologists. *Arch Dermatol* 1995; 131:286.
110. Carli P, De Giorgi V, Argenziano G, et al. Pre-operative diagnosis of pigmented skin lesions: in vivo dermoscopy performs better than dermoscopy on photographic images. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16:339.
111. Warshaw EM, Gravely AA, Nelson DB. Accuracy of teledermatology/teledermoscopy and clinic-based dermatology for specific categories of skin neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:348.
112. Jaimes N, Halpern AC. Practice Gaps. Examination of genital area: comment on "Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction". *Arch Dermatol* 2011; 147:1187.
113. Blum A. [Who examines the oral mucosa during the total body skin examination?]. *Hautarzt* 2012; 63:899.
114. Kopf A, personal communication.

115. Winning TA, Townsend GC. Oral mucosal embryology and histology. Clin Dermatol 2000; 18:499.
116. Farage MA, Maibach HI. Morphology and physiological changes of genital skin and mucosa. Curr Probl Dermatol 2011; 40:9.
117. Kittler H. Dermatoscopy: Introduction of a new algorithmic method based on pattern analysis for diagnosis of pigmented skin lesions. Dermatol Pract Concept 2007; 13:3.
118. Kittler H, Riedl E, Rosendahl C, Cameron A. Dermatoscopy of unpigmented lesions of the skin: a new classification of vessel morphology based on pattern analysis. Dermatol Pract Concept 2008; 14:4.
119. Blum A, Metzler G, Hofmann-Wellenhof R, et al. [Correlation between dermoscopy and histopathology in pigmented and non-pigmented skin tumours]. Hautarzt 2003; 54:279.
120. Soyer HP, Kenet RO, Wolf IH, et al. Clinicopathological correlation of pigmented skin lesions using dermoscopy. Eur J Dermatol 2000; 10:22.
121. Blum A. [Pigmented lesion at base of tongue: mucosal melanoma or amalgam tattoo?]. Hautarzt 2014; 65:349.
122. Scherer P, Fries J, Mischkowski RA, et al. Intraoral molluscum contagiosum imitating a squamous-cell carcinoma in an immunocompetent person--case report and review of the literature. Int J Oral Maxillofac Surg 2009; 38:802.
123. Blum A, Kittler H, Zalaudek I, et al. [Unclear clinical change on the glans penis leads to different dermoscopic diagnoses]. Hautarzt 2013; 64:768.
124. Cameron A, Rosendahl C, Tschandl P, et al. Dermatoscopy of pigmented Bowen's disease. J Am Acad Dermatol 2010; 62:597.
125. Tschandl P, Rosendahl C, Kittler H. Cutaneous human papillomavirus infection: manifestations and diagnosis. Curr Probl Dermatol 2014; 45:92.
126. Blum A, Hofmann-Wellenhof R, Luedtke H, et al. Value of the clinical history for different users of dermoscopy compared with results of digital image analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18:665.
127. Jorizzo, J.L., How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. J Am Acad Dermatol, 2010. 63(3): p. 377-86; quiz 387-8.

128. Bahadoran, P., Basic dermoscopy for the resident. *Dermatology*, 2012. 89(1): p. E1-6.
129. Ergin, S., Dermoscopy in the diagnosis and management of non-melanoma skin cancers. *Clin Exp Dermatol*, 2012. 22(4): p. 456-63.
130. Humberto-Damante, J., Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. *J Clin Exp Dent*, 2012. 148(10): p. 1159-64.
131. Ioannides, D., [Diagnostic utility of dermoscopy in pigmented actinic keratosis]. *Br J Dermatol*, 2011. 102(8): p. 623-6.
132. Campanelli, A.P., Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of dermoscopy in primary care: a cluster randomized clinical trial. *J Oral Pathol Med*, 2014. 28(11): p. 1442-9.
133. da Silveira, E.J., Dermoscopy and Reflectance Confocal Microscopy for Monitoring the Treatment of Actinic Keratosis with Ingenol Mebutate Gel: Report of Two Cases. *Arch Dermatol Res*, 2016. 6(1): p. 81-7.
134. Marghoob, A.A., Dermoscopy of actinic keratosis, intraepidermal carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2015. 46: p. 70-6.
135. Benati E, Persechino F, Piana S, Argenziano G, Lallas A, Moscarella E, Castagnetti F, Longo C. Dermoscopic features of squamous cell carcinoma on the lips. *Br J Dermatol*. 2016 Dec 23.
136. Tanikawa, A., Dermoscopy of keratinocyte skin cancer. *Eur J Dermatol*, 2016. 151(6): p. 649-662.
137. Jha, A.K. and J. Pathak, Using a chalazion clamp to enhance dermoscopy of oral mucosal lesions. *J Am Acad Dermatol*, 2017. 76(3): p. e91-e92.
138. Sorrell, J. and C.T. Lauren, Use of Transparent Film Dressing for Dermoscopy of Mucosal Lesions. *Pediatr Dermatol*, 2016. 33(1): p. 107-8.
139. Hoffmann, R., Labial melanotic macule diagnosed by dermoscopy. *Eur J Dermatol*, 2008. 88(5): p. 524-5.
140. Argenziano, G., Prevalence of and risk factors for actinic cheilitis in Brazilian fishermen and women. *Curr Probl Dermatol*, 2014. 53(11): p. 1370-6.
141. Astner, S., Actinic cheilitis among agricultural workers in Campinas, Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011. 28(1): p. 60-3.

142. Atkinson, L., Clinicopathological profile and management of 161 cases of actinic cheilitis. *Br J Dermatol*, 2015. 90(4): p. 505-12.
143. Belloni Fortina, A., Actinic cheilitis in dental practice. *Acta Derm Venereol*, 2010. 55 Suppl 1: p. 78-84.
144. Carneiro, P.C., Actinic cheilitis: evolution to squamous cell carcinoma after carbon dioxide laser vaporization. A study of 43 cases. *Clinics (Sao Paulo)*, 2010. 21(1): p. 49-53.
145. da Silveira, E.J., A comparative study using WHO and binary oral epithelial dysplasia grading systems in actinic cheilitis. *J Oral Pathol Med*, 2016. 22(6): p. 523-9.
146. de Souza, L.B., The prevalence of actinic cheilitis in farmers in a semi-arid northeastern region of Brazil. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2011. 50(9): p. 1109-14.
147. Erdem, C., Actinic cheilitis: a treatment review. *Br J Dermatol*, 2010. 49(11): p. 1225-34.
148. Gomes, C.C., Actinic cheilitis: clinicopathologic profile and association with degree of dysplasia. *Tumour Biol*, 2014. 53(4): p. 466-72.
149. Akiyama, M., Squamous Cell Carcinoma of the Lip-A Review of Squamous Cell Carcinogenesis of the Mucosal and Cutaneous Junction. *Eur J Dermatol*, 2017. 43(4): p. 494-506.
150. Araujo, V.C., Altered beta-catenin expression related to cancer progression on actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip. *Community Dent Health*, 2011. 15(1): p. 1-5.
151. Carroll, B.T., Retrospective Investigation of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on the Lip Treated with Peplomycin Administered Through a Superficial Temporal Artery. *Dermatol Surg*, 2017. 37(4): p. 1885-1889.
152. Daniel, F.I., Successful treatment of squamous cell carcinoma of the lip with electron beam therapy: a symphony of medicine and physics. *Oral Dis*, 2017. 2017.
153. de la Torre, C., Histopathologic features in actinic cheilitis by the comparison of grading dysplasia systems. *J Dermatolog Treat*, 2017. 23(2): p. 219-224.
154. Azevedo, R.S., Oral medicine case book 51: actinic cheilitis in a patient with oculocutaneous albinism. *J Biomed Opt*, 2013. 68(6): p. 278-81.

155. Balland, O., 5-aminolaevulinic acid patch-photodynamic therapy in the treatment of actinic cheilitis. *Clin Case Rep*, 2017.
156. Batista, A.C., Pattern of galectins expression in actinic cheilitis with different risks of malignant transformation. *Hum Immunol*, 2016. 45(8): p. 621-6.
157. Herrera, E., Treatment of Actinic Cheilitis. *Eur J Dermatol*, 2015. 41(10): p. 1193-4.
158. Huilgol, S.C., Morphology of collagen fibers and elastic system fibers in actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol*, 2010. 21(4): p. 518-22.
159. Jung, B., Actinic cheilitis: a case report and a review of the literature. *Skin Res Technol*, 2011. 5(1): p. 101-6.
160. Martinez, A., Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *J Oral Pathol Med*, 2012. 87(1): p. 105-14.
161. Martins-Filho, P.R., Regulatory T cells in the actinic cheilitis. *Int J Dermatol*, 2014. 43(10): p. 754-60.
162. Paoli, J., Photodynamic therapy for actinic cheilitis: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2015. 41(2): p. 189-98.
163. Peris, K., Photodynamic therapy in actinic cheilitis: clinical and anatomopathological evaluation of 19 patients. *Eur J Dermatol*, 2012. 87(3): p. 418-23.
164. Piaserico, S., Treatment of actinic cheilitis with methyl aminolevulinate photodynamic therapy and light fractionation: a prospective study of 10 patients. *Dermatol Ther*, 2015. 25(6): p. 623-4.
165. Pickert, A., Treatment of actinic cheilitis by photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and blue light activation. *Cutis*, 2011. 10(11): p. 1240-5.
166. Pizarro, A., Treatment of actinic cheilitis with the Er:YAG laser. *J Dermatol*, 2010. 63(4): p. 642-6.
167. Puig, S., Ingenol Mebutate for Recalcitrant Chronic Actinic Cheilitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016. 232 Suppl 1: p. 1-3.
168. Alexiades-Armenakas, M., Dermoscopy and reflectance confocal microscopy of pigmented actinic keratoses: a morphological study. *Dermatol Surg*, 2015. 29(2): p. 307-14.

169. Singh, L.C., Dermoscopic features of squamous cell carcinoma on the lips. *Indian J Dermatol*, 2016.
170. Laino, L., Dermoscopic features of plasma cell cheilitis and actinic cheilitis. *Dermatol Ther*, 2014. 94(5): p. 593-4.
171. Cohen, J.L., [Pigmented squamous cell carcinoma on the face]. *J Drugs Dermatol*, 2013. 140(11): p. 728-9.
172. Argenziano, G., [Cheilitis: Diagnosis and treatment]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2016. 45(2): p. 240-50.
173. Argenziano, G., Treatment of actinic cheilitis using a 1,927-nm thulium fractional laser. *J Am Acad Dermatol*, 2012. 38(3): p. 504-7.
174. Amarti, A., Two cases of actinic cheilitis responsive to daylight-activated photodynamic therapy (DA-PDT). *Ann Dermatol Venereol*, 2013. 29(5): p. 268-71.
175. Argenziano, G., Diagnosis and management of facial pigmented macules. *Clin Dermatol*, 2014. 32(1): p. 94-100.
176. da Silveira, E.J., Dermatoscopy of facial non-pigmented actinic keratosis regarding to grades of the lesions. *Histopathology*, 2013. 27(9): p. 1185-7.
177. De Paula, A.M., Dermatoscopy of flat pigmented facial lesions: diagnostic challenge between pigmented actinic keratosis and lentigo maligna. *Histopathology*, 2010. 163(6): p. 1212-7.
178. Faucz, L.L., Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *An Bras Dermatol*, 2012. 66(4): p. 589-97.
179. Hercogova, J., Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Int J Dermatol*, 2006. 155(5): p. 951-6.
180. Kim, G.M., Dermatological feasibility of multimodal facial color imaging modality for cross-evaluation of facial actinic keratosis. *Ann Dermatol*, 2011. 17(1): p. 4-10.
181. Kittler, H., A new vision of actinic keratosis beyond visible clinical lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015. 29 Suppl 1: p. 3-8.
182. Martins, M.T., Dermoscopy in pigmented squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol*, 2009. 13(6): p. 326-9.